

University of Groningen

Resultaten van de chemotherapie bij longtuberculose

Mulder, Renke Jan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1960

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Mulder, R. J. (1960). *Resultaten van de chemotherapie bij longtuberculose*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

RESULTATEN VAN DE CHEMOTHERAPIE
BIJ LONGTUBERCULOSE

R. J. MULDER

RESULTATEN VAN DE CHEMOTHERAPIE
BIJ LONGTUBERCULOSE

STELLINGEN

1

De aanwezigheid van een „open genezen caverne” vormt op zichzelf niet een indicatie voor het verrichten van resectie- of collaps-therapie.

2

Bij de chemotherapeutische behandeling der longtuberculose is het microscopische sputumonderzoek naar tuberkelbacteriën van veel belang voor het vaststellen van de genezing.

3

Er bestaat geen reden om aan de grote meerderheid der patiënten met longtuberculose een hogere dagelijkse dosering van isonicotine-zuurhydrazide toe te dienen dan 5 mg per kg lichaamsgewicht.

4

Ervaringen in de diergeneeskunde doen verwachten, dat het ook bij de mens mogelijk zal zijn sommige vormen van helminthiasis door immunisatie te voorkomen.

(J. AMER. VET. MED. ASS. 1959, 135, 407)

5

Bij therapeutische röntgenbestralingen van intra- of retroperitoneaal gelegen organen bestaat een kans op ernstige en blijvende beschadiging van het nierweefsel.

6

Het toedienen van atropine, voorafgaande aan het verwisselen van een tracheacanule, is bij patiënten lijdende aan laryngo-tracheo-bronchitis gecontraïndiceerd.

7

Na longresectie dient, bij het beoordelen van de verandering in zuurstofopname van elke long afzonderlijk, rekening gehouden te worden met de redistributie van de longcirculatie.

8

Bij onverklaarbare hypoproteïnaemie is een onderzoek met radio-actief polyvinylpyrrolidone aan te bevelen.

(LANCET 1959, 1, 325)

9

Langdurige behandeling met kanamycine vereist regelmatige audiometrische controle.

10

Wegens de mogelijkheid van intoxicatie met vanadium-pentoxyde is bij het reinigen van oliestookketels een goede ventilatie en eventueel het gebruik van een verse-luchtmasker nodig.

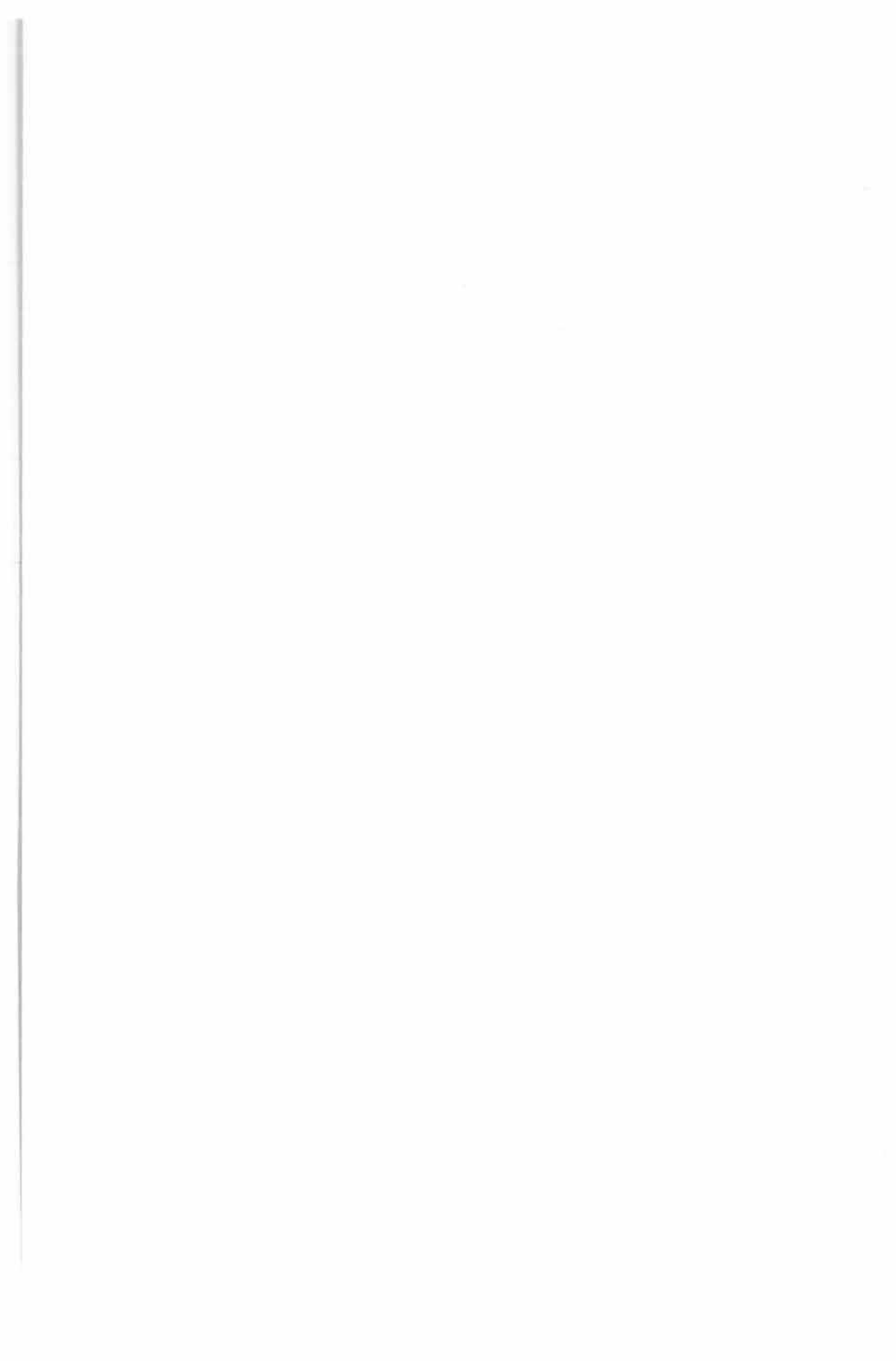
(TIJDSCHR. SOC. GENEESK. 1959, 37, 715)

11

Bij het zoeken naar bronnen van tuberculeuze besmetting dient ook aandacht geschonken te worden aan patiënten, die slechts met de urine bacteriën uitscheiden.

(TRANS. 18TH CONF. CHEMOTH. TUBERC. VET. ADM. 1959, 206)

STELLINGEN BEHORENDE BIJ
R. J. MULDER
RESULTATEN VAN DE CHEMOTHERAPIE
BIJ LONGTUBERCULOSE
GRONINGEN 1960



RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

RESULTATEN VAN DE CHEMOTHERAPIE BIJ LONGTUBERCULOSE

RESULTS OF CHEMOTHERAPY IN PULMONARY
TUBERCULOSIS
(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR P. J. BOUMAN,
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 15 JUNI 1960
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

RENKE JAN MULDER

GEBOREN TE OUD-BEIJERLAND

1960

DRUKKERIJ TORENLAAN

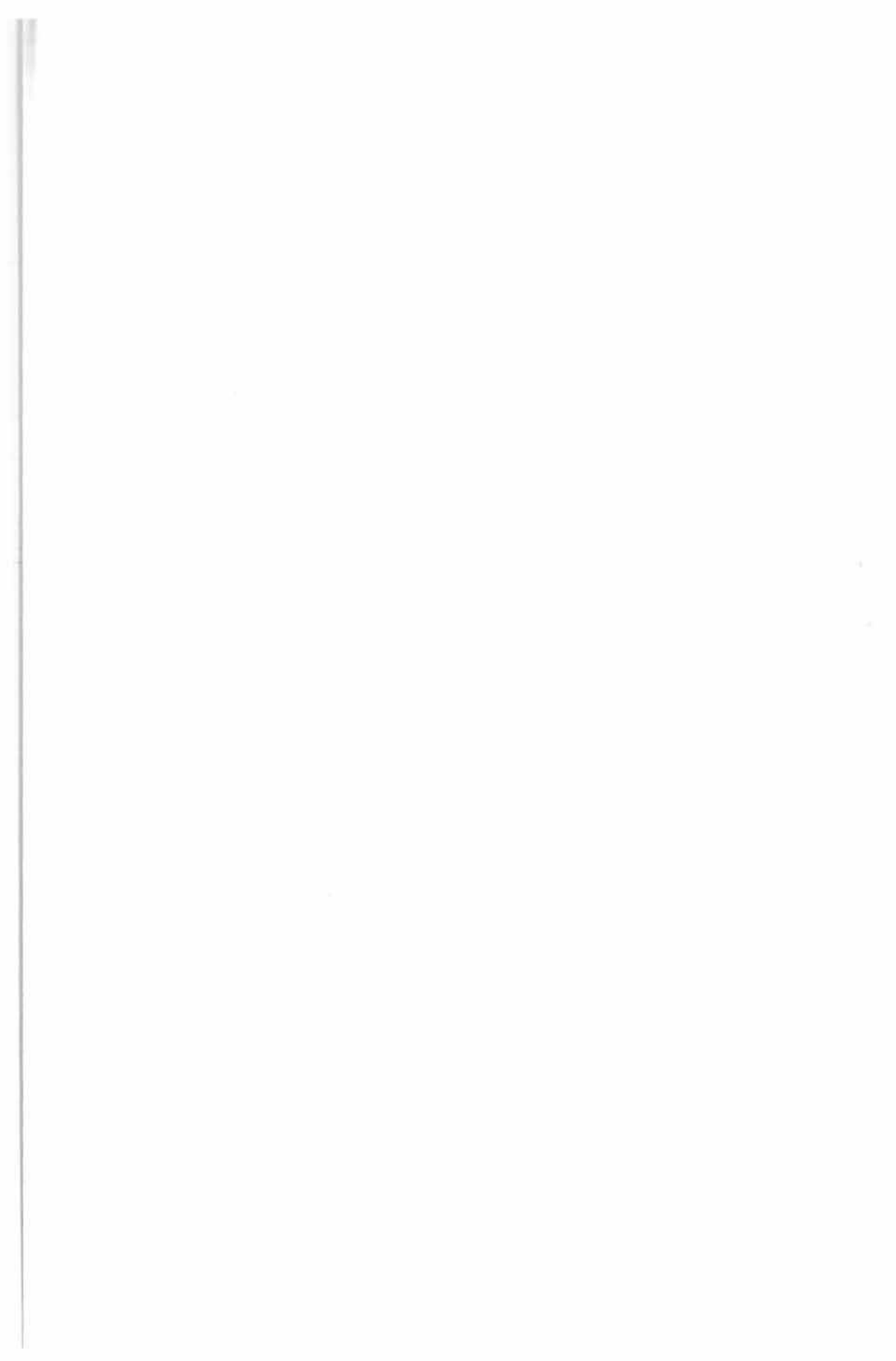
ASSEN

Voor de bewerking van dit proefschrift werd financiële steun verleend door de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose en door het bestuur van het Sanatorium „Beatrixoord”.

PROMOTOR: PROF. DR. J. K. KRAAN

Aan Marty

Aan Nieske, Titi en Bernarda



Voorwoord

Gaarne wil ik hier allen danken, die hebben bijgedragen tot mijn wetenschappelijke vorming en tot het ontstaan van dit proefschrift. Dat mijn Vader deze dag mag beleven, is voor mij een reden tot grote vreugde. Mijn Moeder ben ik dankbaar voor het voorbeeld, dat ze voor mij is geweest.

Hoogleraren, Lectoren en Docenten van de Groninger Universiteit, U ben ik zeer erkentelijk voor de opleiding, die ik van U heb ontvangen. Helaas kan mijn dank velen van mijn vroegere leermeesters niet meer bereiken.

Zeergeleerde POMPEN, het werken onder Uw leiding heeft in mij de belangstelling gewekt tot verdere studie.

Hooggeleerde ORIE, dat ik een belangrijk deel van de opleiding tot longarts van U heb ontvangen, stel ik zeer op prijs. Ik heb bewondering voor Uw grote kennis van de literatuur, de wijze, waarop U verschillende problemen met elkaar in verband brengt, en Uw geestdriftige beoefening van het wetenschappelijk onderzoek.

Hooggeleerde KRAAN, Hooggeachte Promotor, de wijze waarop U aan Uw medewerkers zowel op wetenschappelijk als op sociaal gebied leiding weet te geven, heb ik steeds meer leren waarderen. Ik ben U dankbaar zowel voor Uw raadgevingen op velerlei terrein als voor de vrijheid van werken, die U mij toestond. Het verheugt me in het bijzonder, dat U mij zo ruim in de gelegenheid hebt gesteld tot het bewerken van dit onderwerp.

Hooggeleerde PONDMAN, bij de tuberculosebestrijding is in de laatste jaren de bacteriologie steeds meer op de voorgrond gekomen. Ik dank U voor Uw medewerking bij het onderzoeken van het effect der geneesmiddelen-combinaties en bij het vaststellen van de bruikbaarheid der resistentiebepalingen.

U, Geneeskundige Leiders der Consultatiebureaus voor Tuberculosebestrijding, ben ik erkentelijk voor de bereidwilligheid, waarmee U mij hebt geholpen bij het naonderzoek der patiënten.

Zeergeleerde TAMMELING, ik betuig U mijn dank voor de verleende adviezen.

De bacteriologische onderzoeken zijn grotendeels verricht door

mevr. J. HUBERTS-BALT, mevr. A. DALLMEIJER-VAN DIJK, mej. G. SEKEMA, mevr. A. HOEKSTRA-VAN DER SCHOOT, mej. M. FASE, mej. T. VAN DER MEULEN, mej. R. VELTMAN en de heer W. A. P. TAP. U allen dank ik voor Uw arbeid en Uw belangstelling. Mijn erkentelijkheid gaat ook uit naar mej. B. DE JONG voor het gereedmaken van het manuscript.

U, Stafleden en Assistenten van „Beatrixoord” betuig ik mijn hartelijke dank voor de medewerking, die ik in deze tijd van U heb ondervonden.

Dames en Heren bestuursleden van „Beatrixoord”, Uw medewerking aan de voorbereiding en het uitgeven van onze arbeid heeft voor ons meer dan alleen materiële waarde.

MARTY, je steun en je kritiek zijn bij de totstandkoming van dit proefschrift van grote betekenis geweest. Je weet, hoezeer ik het waardeer, dat je naast je vele andere werkzaamheden tijd hebt kunnen vinden om mij in zo ruime mate behulpzaam te zijn.

Inhoud

INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. ALGEMENE GEGEVENS	6
Dosering der medicamenten	9
Ongunstige reacties op de medicamenten	10
De bedrust	15
Operatieve therapie	16
Röntgenologische controle	16
Bacteriologische controle	17
De samenstelling van de groepen A tot D	18
Voorafgaande operaties wegens longtuberculose	22
Gelijktijdig bestaan van andere tuberculeuze aandoeningen	22
Begin van de behandeling	23
HOOFDSTUK II. DE VERANDERINGEN IN HET RÖNTGENBEELD	24
De haarden	24
De haarden met opheldering	26
De cavernes	32
Open cavernegenezing	33
Genezing met haardvorming	37
De röntgenologische genezingsvormen der cavernes	39
Eigen waarnemingen omtrent caverneverdwijning per patiënt	41
De invloed van enkele factoren op het genezen der cavernes	50
De genezing der afzonderlijke cavernes	58
HOOFDSTUK III. DE UITSCHIEDING VAN TUBERKELBACTERIËN	63
Het verloop van de bacteriëndichtheid van het sputum tijdens de behandeling	64
INH-therapie en de kweekbaarheid der bacteriën	70
Hernieuwde bacteriënuitscheiding na een periode van negativiteit	76
De bacteriënuitscheiding en de veranderingen in het beeld der cavernes	81
Het tijdstip van sputumconversie in dit onderzoek	88
De werkzaamheid van de toegepaste vormen van chemotherapie	91
HOOFDSTUK IV. RESISTENTIE	97
Nadere definitie van het begrip resistentie	99
De door ons gebruikte resistentiebepaling	102
De ontwikkeling van resistentie bij de patiënten van dit onderzoek	109
Enige klinische factoren bij het ontstaan der ongevoeligheid	118
De betekenis van het resistent worden der bacteriën voor het verdere verloop van het ziekteproces	121
HOOFDSTUK V. RECIDIEF IN HET SANATORIUM; HET EINDRESULTAAT DER BEHANDELING	127
A. Recidief in het sanatorium	127
De wijze, waarop het proces recideerde	131
Het verdere ziektebeloop	136
B. Het eindresultaat der behandeling	137
De overleden patiënten	148
HOOFDSTUK VI. NAONDERZOEK	149
Het aantal patiënten, betrokken in het naonderzoek	149

De wijze, waarop de processen recidiveerden	151
Recidief bij verminderde gevoeligheid der bacteriën	163
Recidieven bij geopereerde en niet-geopereerde patiënten	165
Tijdstip en frequentie van het recidief.	166
Recidief en caverneelitteken	173
Het verband tussen het röntgenbeeld aan het begin van de behandeling en het recidief na vertrek.	176
Recidiefkans en de duur der voorafgaande chemotherapie.	181
Duur der ziekte en neiging tot recidief	184
Combinatie van enkele factoren	186
De recidieffrequentie bij mannen en vrouwen	190
Recidief en astmatische constitutie	192
APPENDIX	203
Lijst van gebruikte afkortingen	203
Statistische berekeningen	203
SAMENVATTING	204
SUMMARY	212
LIJST VAN AANGEHAALDE LITERATUUR	219
AFBEELDINGEN	227

Inleiding

De therapie van de longtuberculose is in de laatste 15 jaren belangrijk gewijzigd door ontwikkeling van twee nieuwe behandelingsmethoden, de chemotherapie en de resectiebehandeling.

Onder chemotherapie wordt hier verstaan behandeling met antibiotica of chemisch bereide middelen, die op de tuberkelbacterie een specifieke groeiremmende werking hebben. Streptomycine (Sm) was het eerste tuberculostaticum, dat bij klinische toepassing een aanzienlijke invloed op de longafwijkingen bleek uit te oefenen. Een behandeling, die zich rechtstreeks richt tegen de verwekker van de tuberculose was hiermee tot werkelijkheid geworden, maar ze bleek al spoedig begrensd in haar mogelijkheden door het ongevoelig worden der bacteriën. Bij behandeling van caverneuze tuberculose met streptomycine ontstond deze in vitro meetbare resistentie dikwijls in 2 tot 3 maanden. Klinisch bleek dit verschijnsel gewoonlijk gepaard te gaan met niet verder verbeteren en soms met recidiveren der afwijkingen. De mogelijkheden van de chemotherapie verbeterden aanzienlijk, toen men bij de behandeling streptomycine combineerde met het veel zwakkere tuberculostaticum para-amino-salicylzuur (PAS). Ontwikkeling van resistentie werd hierdoor dikwijls verhinderd, in elk geval belangrijk vertraagd, waardoor een effectieve therapie van langere duur uitvoerbaar werd. Langdurige gecombineerde behandelingen met verschillende doseringen Sm en PAS zijn in de Verenigde Staten van Amerika en in Engeland in de jaren 1949—1952 op uitgebreide schaal toegepast, dikwijls in verbinding met collaps therapie.

Door de sterke opkomst van de resectietherapie in deze jaren is in ons land de ontwikkeling enigszins anders geweest. Sm had een vaste plaats gekregen als beschermend medicament in de pre- en post-operatieve periode ter voorkoming van complicaties van specifieke aard. Bij bestaande resistentie tegen Sm was deze beschermende werking dikwijls onvoldoende gebleken. Het werd dus belangrijk geacht, om bij iedere patiënt, die in aanmerking kon komen voor een longoperatie Sm-resistentie te voorkomen. De algemene gedragslijn was om tijdens de conservatieve behandeling Sm, gecombineerd met PAS, alleen in zeer actieve stadia toe te passen, tot een totale dosis van

hoogstens 30 tot 40 gram. In de tussenliggende fasen gaf men afwisselend alleen PAS of geen medicament.

De ontdekking in 1951 van de antituberculeuze werking van het isonicotinezuurhydrazide (INH) bracht hierin een grote verandering. In 1952 is dit zeer krachtige medicament over de hele wereld bij vele ernstige patiënten toegepast, waarbij klinisch, röntgenologisch en bacteriologisch opvallende resultaten bereikt werden. Maar evenals bij Sm leidde de toediening van alleen INH tot een spoedige ontwikkeling van resistentie tegen dit middel, dikwijls merkbaar aan een afnemend effect van de therapie. Nog in 1952 werd in vele centra begonnen met het onderzoek van de combinaties INH-PAS en INH-Sm, zowel in het laboratorium als in de kliniek. De doseringen waren uiteenlopend, evenals de behandelingsduur en de aard der behandelde afwijkingen, zodat ook de conclusies niet overal gelijk geweest zijn. Algemeen constateerde men echter, dat het gelijktijdig toedienen van PAS of Sm bij een behandeling met INH het ontstaan van de INH-resistentie in belangrijke mate vertraagt, en vrij algemeen achtte men de resultaten van deze 2 combinaties ook beter in röntgenologisch en bacteriologisch opzicht.

Voor langdurige en krachtige tuberculostatische therapie waren dus drie combinaties van twee medicamenten beschikbaar. Een belangrijk vraagstuk werd nu, of het met een dergelijk therapeutisch arsenaal mogelijk zou zijn een groot deel der patiënten in een klinisch inactief stadium of zelfs tot blijvende genezing te brengen. De daarbij aansluitende vraag was dan, welke van de drie combinaties de beste was. De waarde van een therapie is bij de tuberculose moeilijk te bepalen, omdat het proces zelf zowel tot genezing als tot recidief neigt. De bedrust, een onderdeel van haast iedere behandeling, bevordert de genezing in niet geringe mate. De genezing is zeer zelden een restitutio ad integrum en de factoren, die het reacteren van de overblijvende afwijkingen bewerkstelligen, zijn onvoldoende bekend. Het is waarschijnlijk dat de verschillen, die er tussen de patiënten bestaan wat betreft de uitgebreidheid en de aard, de activiteit en de ouderdom van hun laesies, invloed hebben op het resultaat van een behandeling. Kleine statistieken, die geen rekening houden met deze verschillen, hebben maar een beperkte waarde. Voor een therapeutische test,

waaraan honderden patiënten hebben deelgenomen, geldt dit bezwaar minder. De landelijk georganiseerde „controlled trials” van de Britse Medical Research Council en de Amerikaanse Veterans Administration hebben zodoende belangrijke gegevens geleverd over de waarde van de combinaties van Sm, PAS en INH. Het Britse onderzoek wees een bepaalde combinatie van Sm en INH als de werkzaamste aan, het Amerikaanse kon niet tot een dergelijke conclusie komen. Beide onderzoeken stemmen echter overeen in hun gunstig oordeel over de werkzaamheid van langdurige, ononderbroken behandeling van de tuberculose met de combinaties van twee van deze medicamenten. Belangrijke röntgenologische verbetering werd, vooral bij actieve processen, bereikt in een hoog percentage der gevallen, resistentie ontstond zelden, vaak was het mogelijk de tuberkelbacteriën blijvend uit het sputum te verdrijven.

Deze algemene feiten behoeven eigenlijk geen Nederlandse bevestiging, ze zijn over de hele wereld als juist erkend. Het aantal patiënten van één sanatorium is ook te klein voor een vergelijkend onderzoek der tuberculostatica, dat in waarde zou kunnen gelijk staan met bovengenoemde „trials”. Bovendien is een dergelijk onderzoek ethisch nauwelijks verantwoord, als een van de voorgeschreven therapieën op grond van de literatuurgegevens vermoedelijk of zeker als minder krachtig betiteld moet worden.

Chemotherapie werd in Beatrixoord in de jaren 1948—1952 toegepast in de actieve fase bij ernstige gevallen, maar sinds 1953 bij alle actieve processen. Tot in 1953 was de duur van zo’n behandeling hoogstens 4 maanden, waarna de uitwerking een of meer maanden werd afgewacht. Van 1953 af kwamen de ononderbroken kuren van 6 maanden en langer in gebruik. In 1955 en 1956 varieerde de duur van deze kuren van 6 tot 20 maanden. INH als enig medicament werd alleen in 1952 toegepast. Van het einde van 1952 af kwam de combinatie van twee medicamenten in gebruik en sinds 1954 voor de ernstigste gevallen ook de combinatie INH-Sm-PAS.

Steeds kleiner in aantal werd in deze jaren de groep patiënten, die op deze vorm van therapie niet of onvoldoende reageerde. Voor het ongecompliceerd verloop van longresecties werd nu een lange chemotherapeutische voorbehandeling onmisbaar geacht. Maar ook

zonder operatie werd langdurige inactivering en genezing der processen bereikt.

Een bestudering van de resultaten, ontstaan in één Nederlands sanatorium, maakt het mogelijk, het accent anders te leggen dan in de massale Engelse en Amerikaanse onderzoeken. Er kan meer aandacht besteed worden aan de grote verscheidenheid in aard, activiteit en ouderdom der processen en aan de invloed van deze factoren op het ziektebeloop. Doordat een gering aantal patiënten in een actief stadium van de ziekte het sanatorium verliet, bestaat er meer zekerheid over het totale resultaat dan in sommige buitenlandse onderzoeken, waar de groep ontijdig vertrokkenen sterk reducerend werkt op het aantal waarnemingen over langere termijn. Kenmerkend voor de waarde van een bepaalde therapie is ook de mate, waarin het recidiveren van de ziekte wordt voorkomen. Omdat praktisch alle uit Beatrixoord ontslagen patiënten zich weer onder controle der Consultatiebureaus stelden en door deze geregeld werden gecontroleerd, was het met behulp van de daar verzamelde gegevens mogelijk een bijna volledig beeld te krijgen van de bestudeerde groep, minimaal $1\frac{1}{2}$ tot maximaal $6\frac{1}{2}$ jaar na hun vertrek.

Deze studie over de resultaten der chemotherapie betreft patiënten, die in de jaren 1952 tot 1958 in Beatrixoord behandeld zijn met INH alleen, INH samen met Sm of PAS of met de combinatie van deze drie medicamenten gelijktijdig, steeds in verbinding met strenge bedrust, maar met uitsluiting van elke vorm van collaps- of resectietherapie. Het doel was in de eerste plaats om vast te stellen hoe vaak en hoe snel langs deze conservatieve weg genezing of inactivering der afwijkingen en sputumconversie werd bereikt. Een onderzoek naar factoren, die de genezing vertragen en verhinderen, of althans veelvuldig worden aangetroffen bij niet of traag genezende patiënten, vormde het tweede punt van onderzoek. Het ongevoelig worden der bacteriën werd als derde punt in studie genomen. Tenslotte werd een onderzoek ingesteld naar de stabiliteit van de langs deze weg bereikte genezingen en naar factoren, die het recidiveren van het proces in en buiten het sanatorium kunnen hebben bevorderd. De indeling der hoofdstukken is als volgt:

I. Algemene gegevens.

- II. De veranderingen in het röntgenbeeld.
 - III. De uitscheiding van tuberkelbacteriën.
 - IV. Resistentie.
 - V. Recidief in het sanatorium; het eindresultaat der behandeling.
 - VI. Naonderzoek.
 - VII. Samenvatting.
-

Hoofdstuk I

Algemene gegevens

Het onderzoek betreft 421 patiënten met tuberculeuze longprocessen. De volgende categorieën zijn *niet in het onderzoek opgenomen*:

1. Patiënten met primaire tuberculose, wegens de belangrijke invloed die de hilusklieraandoening hierbij heeft en de bijzondere wijze van reageren van het klierproces op de chemotherapie.
2. Patiënten met miliaire tuberculose.
3. Patiënten, die korter dan 3 maanden chemotherapeutisch zijn behandeld.
4. Patiënten met niet-caverneuze afwijkingen, bij wie in de eerste 2 maanden van hun opname in sputum en nuchtere maaginhoud microscopisch en cultureel geen tuberkelbacteriën aantoonbaar waren.
5. Een klein aantal patiënten, dat niet dagelijks, maar intermitterend met INH is behandeld.
6. Gevallen van extrapulmonale tuberculose met een beperkte longaandoening.
7. Enige patiënten, opgenomen in de jaren 1955 en 1956, die wegens aangetoonde of vermoede resistentie tegen INH, Sm of PAS behandeld zijn met viomycine, tetracycline, Nupasal of pyrazinamide.
8. Degenen, die de bedoelde chemotherapie alleen ontvangen hebben als postoperatieve behandeling.

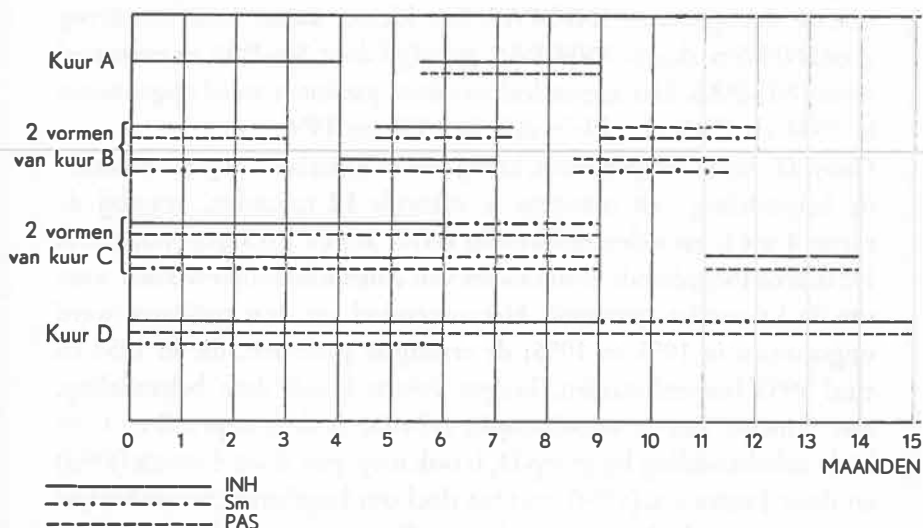
Alle overblijvende patiënten, bij wie tussen 1 maart 1952 en 1 juli 1956 een behandeling is ingesteld met INH of combinaties van INH met Sm en PAS, zijn zonder uitzondering in het onderzoek betrokken. Van de 421 gevallen zijn 385 tussen deze data in het sanatorium opgenomen. Zij vormen ruim 30 % van het totale aantal opnames (1230) van dat tijdvak en bijna 40 % van het aantal opgenomen volwassenen. De overblijvende 36 patiënten waren op de aanvangsdatum al in het sanatorium aanwezig. De meesten hiervan hadden ernstige processen, die op velerlei therapie in de voorafgaande jaren onvoldoende of geheel niet hadden gereageerd.

De diagnose actieve longtuberculose kon voor de grote meerderheid der patiënten bevestigd worden door het aantonen van tuberkel-

bacteriën in sputum of nuchtere maaginhoud. Van de 305 caverneuze gevallen bleken echter 29 bij opname negatief te zijn. Met uitzondering van 5 gevallen waren de tuberkelbacteriën in de voorafgaande periode elders wel aangetoond. Bij de resterende 5 waren de röntgenologische afwijkingen voldoende typisch om de diagnose zeer waarschijnlijk te maken.

Hoewel het onderzoek dus slechts een deel van de sanatoriumbevolking van genoemd tijdvak betreft, moet worden vastgesteld, dat het praktisch alle caverneuze, uitgebreide en uitgesproken actieve gevallen omvat.

Naar de behandeling kan een verdeling in *vier groepen* worden gemaakt (zie fig. 1).



Figuur 1. SCHEMATISCHE VOORSTELLING VAN DE GEGEVEN BEHANDELINGEN

Groep A, omvattende 94 patiënten, is in 1952 behandeld met INH als enig medicament. Voor 58 van hen was dit de eerste therapie in het sanatorium. De overige 36 vormen de groep van ernstige stationaire of achteruitgaande patiënten, die al lang voor de komst van INH onder onze behandeling was. De INH-toediening duurde 3 tot 6 maanden. Bij velen van hen werd de chemotherapie voortgezet met combinaties van INH, Sm en PAS, meestal na een onderbreking van 1 tot 2 maanden.

Groep B bestaat uit 96 patiënten, die als eerste therapie in het sanatorium gelijktijdig INH en PAS of INH en Sm toegediend kregen, een behandeling, die na 3 of 4 maanden werd afgebroken om het resultaat te kunnen beoordelen. Na een pauze van 1 tot 3 maanden werden de meesten verder behandeld, waarbij INH-PAS verruild werd voor INH-Sm en omgekeerd. De meerderheid van deze gevallen werd opgenomen in 1953, een klein deel eind 1952 en begin 1954. *Groep C*, omvattende 127 patiënten, is net als groep B, behandeld met wisselende combinaties van 2 medicamenten, waarbij echter in de eerste 6 maanden de chemotherapie niet is onderbroken. Een bepaalde combinatie werd 3 maanden achtereen gegeven. De meest gebruikte volgorde was INH-PAS, INH-Sm, Sm-PAS, en bij langer voortgezette therapie weer INH-PAS. Een kleiner aantal patiënten kreeg eerst INH-Sm, daarna INH-PAS, gevolgd door Sm-PAS en eventueel weer INH-PAS. Het merendeel van deze patiënten werd opgenomen in 1954 en 1955, een klein deel in 1953 en 1956.

Groep D, groot 104 patiënten, kreeg een ononderbroken gecombineerde behandeling van minstens 6, dikwijls 12 maanden, waarbij de eerste 4 tot 6 maanden gelijktijdig INH, Sm en PAS gegeven werd. De daarna toegediende combinaties van 2 medicamenten werden weer om de 3 maanden gewisseld. Het merendeel van deze patiënten werd opgenomen in 1955 en 1956; de ernstigste patiënten, die in 1954 en eind 1953 binnenkwamen, kregen evenwel ook deze behandeling. Het principe van de *wisseltherapie*, gebruikt in de groepen B en C en in de nabehandeling bij groep D, is ook toegepast door TANNER (1953) en door JOINER e.a. (1954), met het doel om langdurig chemotherapie te geven en toch de totale dosis van elk der gegeven therapeutica te beperken, waardoor de kans op resistentie verkleind en de werkzaamheid der therapie verlengd wordt.

In totaal zijn 15 patiënten, die volgens de toegepaste therapie eigenlijk tot de groepen B, C en D behoren, bij andere groepen ingedeeld, omdat hun bacteriën van de aanvang af resistent waren tegen Sm of PAS. Een patiënt bijvoorbeeld, die de behandeling van groep D kreeg, en resistent was voor PAS, is ingedeeld bij groep C, en als van iemand, behandeld met Sm en INH, later bleek, dat zijn bacteriën steeds ongevoelig waren geweest voor Sm, is hij bij groep A ingedeeld.

Een bij binnenkomst reeds bestaande resistentie tegen INH was geen reden voor indeling in een andere groep (zie verder de hoofdstukken IV en V).

DOSERING DER MEDICAMENTEN.

INH werd gegeven in een dagelijkse dosering van 4 mg per kg lichaamsgewicht, in 4 of 5 porties over de dag verdeeld. Deze dosis is veel in Nederland gebruikt (landelijk klinisch onderzoek naar de werking van INH van HEKKING 1953). Zij ligt bijna steeds hoger dan de in Groot-Brittannië gebruikte hoeveelheid van 200 mg daags (Medical Research Council 1953a en 1955). De Amerikaanse Veterans Administration en enkele belangrijke centra in Frankrijk en Duitsland hebben veel gewerkt met een dosis van 5 mg per kg (TUCKER 1956, LIVINGS 1959, BERNARD e.a. 1954a, GERNEZ-RIEUX 1954, BERG 1958a), zodat onze hoeveelheid ongeveer het midden houdt tussen de meest gebruikelijke. Sm werd bij deze patiënten toegediend als een drie maal per week herhaalde injectie van $\frac{1}{2}$ gram, bestaande uit gelijke delen streptomycine en dihydrostreptomycine. Achttien ernstige patiënten van groep D kregen echter deze hoeveelheid dagelijks.

De door ons gebruikte dosering van Sm is lager dan elders gewoonlijk bij de combinatietherapie is toegepast. In vele centra heeft men zowel in combinatie met PAS als met INH 2 maal per week 1 gram Sm gegeven, dat is per week $\frac{1}{2}$ gram meer dan onze dosering (TUCKER 1956, BERNARD e.a. 1954a, BERG 1958a, Medical Research Council 1955). De Engelse onderzoekers geven echter duidelijk de voorkeur aan dagelijks 1 gram Sm, vooral als het samen met INH wordt toegediend. De Veterans Administration is hen hierin nagevolgd (LIVINGS 1958). In hoofdstuk IV wordt deze kwestie verder behandeld.

PAS werd gewoonlijk in de vorm van een dagelijks vers bereide drank gegeven, die 138 gram PAS-Na per 1000 ml bevat, overeenkomend met 100 gram PAS per 1000 ml. De zonder onderbrekingen toegepaste dagdosis van 10 gram PAS is verdeeld in 5 porties van 20 ml, en steeds uitgereikt door een verpleegster, die bij de patiënt wacht tot hij zijn kroesje heeft leeggedronken, zodat er geen onzeker-

heid bestaat omtrent het werkelijk innemen van dit slecht smakende geneesmiddel. In Groep D zijn 13 patiënten de eerste 3 tot 5 maanden dagelijks (behalve des zondags) behandeld met intraveneuze infusies, die in 500 cc 15 gram PAS-Na of ongeveer 11 gram PAS bevatten. Deze wijze van toediening geeft, althans tijdelijk, bijzonder hoge concentraties in het bloed (FAVEZ e.a. 1952, DESBORDES en BORY 1952). Hoewel een sterker effect van deze hogere concentraties klinisch niet op exacte wijze is aangetoond, meenden wij toch de methode bij onze ernstigste patiënten te moeten toepassen. Braken en diarree bij orale PAS-behandeling was bij enkele anderen een reden voor intraveneuze behandeling.

De Engelse onderzoekers hebben meestal 20 gram PAS-Na of wel 15 gram PAS gegeven (Medical Research Council 1953b), maar hebben later (Med. Res. Council 1955) met succes INH ook gecombineerd met 10 gram PAS-Na ($7\frac{1}{2}$ gram PAS), steeds oraal gegeven. De Veterans Administration geeft steeds oraal 12 gram, Franse evenals Duitse klinici behandelen dikwijls met PAS-infusies. Zo werd in een schema van BERNARD e.a. (1954a) een dagelijkse wisseling toegepast van orale en intraveneuze therapie, terwijl GERNEZ-RIEUX (1954) de eerste 2 maanden dagelijks een infusie gaf en daarna oraal verder behandelde, beide met een dosis van 15 gram.

ONGUNSTIGE REACTIES OP DE MEDICAMENTEN.

Achtereenvolgens zal verslag worden gedaan van de reacties, die met de toediening van INH, Sm en PAS in verband waren te brengen. Men kan daarbij onderscheiden tussen ongewenste reacties van het tuberculeuze proces en allergische of toxische verschijnselen. Dit onderscheid was echter niet altijd gemakkelijk.

Bij 5 patiënten was INH de waarschijnlijke oorzaak van toxische verschijnselen, die alle het *zenuwstelsel* betroffen, namelijk 3 gevallen van neuritis en 2 psychische stoornissen. De zenuwaandoening had de typische lokalisatie in de onderbenen en voeten en verdween bij 2 der gevallen, nadat een dagelijkse dosis van 100 mg pyridoxine aan de therapie was toegevoegd en tegelijk INH was vervangen door het verwante Nupasal. De 3e patiënte had in 1952 een infaust verlopend

longproces en is haar zeer pijnlijke neuritis niet meer kwijt geraakt, ook al omdat toen de gunstige werking van pyridoxine en de betrekkelijke onschadelijkheid van Nupasal (MAC CORMICK e.a. 1955, DOUMA en MULDER 1956) nog onbekend waren.

De geestelijke stoornissen waren een psychopathische reactie en een depressie, beide ontstaan bij gepredisponeerde individuen. Het eerste ziektebeeld was licht en hoewel het spoedig verdween na het staken van de INH, is de samenhang niet zeker. In het tweede geval was het beeld ernstiger en kon toch ondanks voortzetting van de INH-toediening een snelle verbetering van de psychische toestand worden bereikt door dagelijkse injecties van 100 mg pyridoxine.

De gunstige werking van dit vitamine bij het voorkomen en genezen van genoemde intoxicaties is bekend geworden door publicaties van BIEHL en NIMITZ (1954) en van OESTREICHER ea. (1954). In de literatuur heeft een tijd lang onzekerheid bestaan over de vraag of pyridoxine aan de tuberculostatische kracht van het INH afbreuk deed, maar de meeste auteurs beantwoorden deze vraag thans ontkennend (BERNARD 1959a, LEVY e.a. 1960, DAS NEVES ALMEIDA e.a. 1958). In 1955 zijn we begonnen systematisch een dagelijkse dosis van 40 mg te verstrekken aan alle met INH behandelde patiënten, die

- a) in een slechte algemene toestand zijn,
- b) ouder dan 60 jaar zijn,
- c) een neurologische of psychiatrische aandoening hebben,
- d) tekenen vertonen van psychische instabiliteit.

Toxische reacties van het zenuwstelsel zijn bij de aldus behandelde mensen niet meer gezien. Ook wij hebben de indruk, dat vitamine B₆ geen afbreuk doet aan de werkzaamheid van de chemotherapie. Enkele andere verschijnselen houden waarschijnlijk verband met de specifieke werking van INH op de bacteriën en de daarbij aansluitende reactie van het longproces. Bij 7 patiënten ontstond op de 2e, 3e of 4e dag van de behandeling een *koorts*, die 1 tot 3 dagen aanhield en een maximum bereikte van 38 tot 40°. Bij de in 1952 gehouden enquête werden aan HEKKING (1953) 18 van deze waarnemingen gerapporteerd. Hij noemt hierbij het begrip „reactie van Herxheimer” en denkt dus aan een invloed van een massale afsterving der bacteriën. We hebben dit een heel aannemelijke verklaring gevonden, maar

begrijpen niet goed waarom we dit verschijnsel na 1952 zo zelden hebben waargenomen (in dit onderzoek 1 geval van groep B in 1953). Men zou kunnen denken aan een verhoogde chemische zuiverheid van INH, maar ook aan een verschil tussen de werking van INH alleen (1952) en de werking van INH in combinaties.

Twee maal werd bij deze temperatuurstijging het *sputum tijdelijk bloederig*. In beide gevallen betrof het patiënten, die dit verschijnsel in lange tijd niet hadden getoond. Men vraagt zich af, of dit een vroege uiting is van de overvulling der vaten, die PANA e.a. (1953) na korte INH-behandelingen constateerden in pericavitair en peribronchiaal weefsel en waarbij volgens DENST (1953) dikwijls een enigszins haemorrhagische caverne-inhoud wordt gevonden. Overigens valt juist op, dat het aantal longbloedingen bij de tegenwoordige therapie zo gering is.

Bij 4 actieve caverneuze processen ontstond binnen de eerste 20 dagen van de behandeling een belangrijke röntgenologische uitbreiding, in 2 gevallen als een verdichting rondom de caverne, in 2 andere als een forse uitzaaiing (3 patiënten van groep D, 1 van groep A). De coïncidentie van begin der therapie en *röntgenologische uitbreiding* kan toevallig zijn, maar er bestaat enige overeenkomst met de waarnemingen van MATTHÉI (1959), die in de eerste weken van een behandeling met 2 gram streptomycine dagelijks het aantal tuberkelbacteriën in het sputum vaak belangrijk zag stijgen en daarbij soms pericavitare verdichtingen en uitzaaiingen zag ontstaan. Wij hebben het microscopisch onderzoek van het sputum slechts 2 keer per maand laten doen, maar menen toch bij een twaalfstal patiënten hetzelfde onverwachte effect gezien te hebben, ook steeds in de eerste maand. Eén van de bovengenoemde 4 patiënten toonde op een foto, genomen 3 weken na begin van de behandeling, dat een groot deel van de inhoud van haar half volgelopen caverne was verdwenen. Zij bleek zonder enig verschijnsel van longbloeding een forse uitzaaiing in de hele omgevende linker onderkwab te hebben. Dat het aantal en de virulentie der geaspireerde bacteriën hierbij een rol spelen is wel waarschijnlijk, omdat men deze verschijnselen eigenlijk nooit ziet, wanneer een volgelopen caverne zich ledigt na een lange chemotherapie (hoofdstuk VI). De invloed van de chemotherapeutica in de boven

beschreven verwikkeling is niet geheel zeker en het lijkt onjuist om één bepaald medicament verantwoordelijk te stellen. DADDI en PANA (1954) rapporteren deze complicatie echter speciaal bij de behandeling met INH.

Verder zijn er nog 2 gevallen van koorts opgetreden tijdens een chemotherapie die respectievelijk 3 en 8½ maand geleden begonnen was. Bij beide bleek staken en weer aanvangen van de INH-therapie verdwijnen of weer optreden van koorts te veroorzaken. De laatste patiënte had sterke algemene malaiselasten, maar duidelijke orgaanverschijnselen, bij voorbeeld van het centrale zenuwstelsel, de huid, of het maagdarmkanaal waren er bij geen van beide. Het kunnen toxische reacties geweest zijn, waarbij door vroeg staken van de therapie geen duidelijke orgaansymptomen zijn opgetreden. Bij de eerste patiënte viel deze koorts echter samen met het ontstaan van resistentie tegen INH en met röntgenologische onrust na een aanvankelijke verbetering; de verdwijning van de koorts na het staken van de INH kwam voor ons als een verrassing. Er is gedacht aan de mogelijkheid, dat bij de bestaande graad van ongevoeligheid INH in de gebruikte dosis de groei der bacteriën kan hebben bevorderd. In enkele dierproeven is een dergelijke ongunstige werking van INH bij infecties met INH-resistente bacteriën wel aangetoond, in vitro blijkt echter niets van een groeibevorderende werking op zulke bacteriën en klinische waarnemingen van deze aard zijn zeer weinig beschreven (literatuur bij RIST e.a. 1955).

Een andere patiënte toonde een verschijnsel, dat hiermee verwant kan zijn. Toen ze met een dubbelzijdig caverneus proces opgenomen werd, waren haar bacteriën al verminderd gevoelig voor Sm en PAS. Tijdens een maandenlange behandeling met gelijktijdig INH, Sm en PAS trad er slechts een lichte röntgenologische verbetering op, die zich op den duur niet handhaafde, en werden haar bacteriën matig resistent ook tegen INH. Na 9 maanden chemotherapie werd het sputum sterk haemorrhagisch. Staken van de INH-toediening bleek het middel te zijn om de hevige bloeding te beëindigen. In het daarop volgende jaar werd drie maal een poging om met dit medicament te behandelen binnen 24 uur beantwoord met bloederig sputum. In haar bloedingstijd, stollingstijd, prothrombinegehalte en aantal

thrombocyten waren geen duidelijke afwijkingen aantoonbaar en het beeld deed ook meer denken aan een rechtstreekse invloed van het medicament op het ontstekingsproces.

Sm heeft in de gebruikte dosering zelden bijwerkingen. Er werd één geval gezien met hoofdpijn en algemene malaise, waarbij de toediening moest worden gestaakt.

Hoewel het orale gebruik van PAS soms de oorzaak van maag- en darmklachten is, verhindert het de meeste sanatoriumpatiënten niet gestadig in gewicht toe te nemen. In enkele gevallen zijn de klachten zodanig, dat de geestelijke steun van verpleegster en arts niet toereikend is om de patiënt te doen volhouden. De PAS-oplossing kan dan vervangen worden door een gekorrelde vorm van vaste PAS, die door een beschermende laag bestand is tegen het maagzuur en eerst in de darm uiteenvalt (PAS-granulaat). Voor bepaalde patiënten zijn de intraveneuze infusies echter de enige uitweg. Bij een patiënt van groep D moesten ook deze gestaakt worden omdat zijn krampen en diarree, zij het in mindere mate, bleven bestaan. Een patiënte van groep B, een gravida, begon twee maanden voor de partus zodanig te braken, dat de behandeling met PAS moest worden stopgezet, waarna het braken verdween. Dit is een uitzonderlijk geval, want gravidæ verdragen PAS in het algemeen uitstekend.

Overigens gaf juist dit medicament de sterkste allergische en toxische reacties. Wegens herhaalde eczeemachtige huidverschijnselen moest het PAS worden weggelaten bij 3 patiënten; wegens hoge koorts, eenmaal gecombineerd met een astmatische benauwdheid, bij 2 patiënten; wegens oedeem van het gelaat bij 1 patiënt.

Op zich zelf is het *vervangen of staken* van een medicament geen reden geweest om een patiënt niet in de serie op te nemen, mits aan de gestelde minimumvoorwaarden van therapieduur was voldaan.

In de groepen B en C kon de behandeling steeds worden voortgezet met een andere combinatie van INH, Sm en PAS. Een uitzondering vormt een patiënte, die van de 4e maand af Sm met het aan INH nauw verwante Nupasal kreeg. In groep A is bij enkele patiënten door de boven beschreven verwikkeling de chemotherapie eerder beëindigd dan in verband met de afwijkingen wenselijk was. Als zodanig zijn ze juist voor het naonderzoek belangrijk. Eén patiënt van groep A die als

nabehandeling (na 12 maanden chemotherapie) Nupasal in plaats van INH kreeg, is ook in het onderzoek gelaten.

Groep D had slechts 6 stoornissen, namelijk 3 vroege uitbreidingen, het geval van depressie, een lichte Sm-intoxicatie en een hardnekkige ingewandsovergevoeligheid voor PAS. Alleen in de beide laatste gevallen moest het toedienen van een medicament worden stopgezet. Daarentegen is juist deze toxiciteit wel een van de redenen geweest waarom de Veterans Administration de combinatie INH-Sm-PAS heeft afgewezen (LIVINGS 1958). Terwijl bij onze 104 patiënten de therapie slechts in 2 gevallen werd veranderd (2 %), bleek dit in de eerste 4 maanden al bij 50 van 237 Amerikaanse patiënten noodzakelijk (21 %). De grote dosis Sm (1 gram per dag) die zij ontvingen, was in de dosering der chemotherapie het enige belangrijke verschilpunt, maar slechts in de helft der gevallen werd Sm als oorzaak van ongewenste verschijnselen aangemerkt. Er moeten dus nog andere verschillen bestaan, die maken, dat de patiënt in een Nederlands sanatorium de drievoudige behandeling aanzienlijk beter verdraagt dan de Amerikaan in zijn sanatorium.

DE BEDRUST.

Strenge bedrust, die op dezelfde wijze is toegepast als in de jaren voor de komst der chemotherapie, vormde een essentieel onderdeel van de behandeling. Dit betekent, dat patiënten met actieve aandoeningen slechts 2 maal per dag een kwartier lang het bed mochten verlaten en dat deze behandeling is voortgezet tot alle tekenen van röntgenologische en bacteriologische activiteit waren verdwenen. Door het frequent voorkomen van vroegtijdige sputumconversie werd in veel gevallen de betreffende beslissing op grond van het röntgenologisch beeld genomen en moest uit het aspect van kaashaarden en caverne-littekens het tijdstip van mobilisatie bepaald worden. Voor de meeste niet operatief behandelde patiënten lag dit 8 tot 12 maanden na het begin der behandeling. De daarop volgende ruststoel-, wandel- en werkkuren namen gewoonlijk nog 7 tot 9 maanden in beslag. Meestal is in deze jaren gedurende de mobilisatieperiode geen chemotherapie meer toegepast. Als de genezing röntgenologisch of bacteriologisch

een weinig stabiele indruk maakte, is hierop wel een uitzondering gemaakt en werden soms 3 tot 4 maanden lang weer medicijnen gegeven.

De waarde van de bedrust voor de tuberculosebehandeling is door BRONKHORST duidelijk aangetoond. NAUTA (1946) berekende, dat bij 26 % van zijn gevallen de cavernesluiting met uitsluitend bedrust bereikt was. STEGERHOEK (1954) vond in haar serie voor de jaren 1947 en 1948 nog hogere cijfers (31 % en 41 %). Onze patiënten hebben dezelfde intensieve bedrusttherapie gehad. De bereikte resultaten moeten dan ook gezien worden als het effect van twee behandelingen, de bedrust en de chemotherapie.

OPERATIEVE THERAPIE.

Deze is bijna in de helft der gevallen toegepast. Een niet verdwijnende caverne was zelden de indicatie. Soms werd tot resectie besloten omdat na 6 tot 9 maanden chemotherapie dusdanige resthaarden overbleven, dat volgens de heersende inzichten een goede genezing onwaarschijnlijk was en de kans op een recidief groot. Andere keren berustte het besluit tot operatie meer op de mogelijkheid om met één ingreep praktisch het hele proces te kunnen verwijderen. In een beperkt aantal gevallen is een thoracoplastiek van meestal 4 ribben verricht. Een cavernerest of een minder betrouwbaar litteken in een proces met zeer uitgebreide afwijkingen was hiervoor gewoonlijk de indicatie. Bij een gering aantal patiënten is na het instellen van de chemotherapie nog een pneumothorax aangelegd. Nadere gegevens over de gevallen, die met operatie of pneumothorax zijn behandeld, zijn in de hoofdstukken V en VI vermeld. Ter vergelijking zijn ze wel in het naonderzoek betrokken, maar in het overige deel van de studie zijn ze uitgesloten vanaf het moment van de ingreep.

RÖNTGENOLOGISCHE CONTROLE.

Om de twee maanden werd een achter-voorwaartse overzichtfoto gemaakt. Planigrafisch onderzoek had plaats bij het begin van de behandeling en werd in alle aangetaste longgebieden op zijn minst om

de 6 maanden herhaald. Bijzondere bevindingen bij de periodieke doorlichting of onverwachte klinische of bacteriologische verschijnselen waren een reden om tussentijds planigrafie te verrichten. Bij de voorbereiding voor een operatie of bij het vertrek vond ook altijd een doorsnee-onderzoek plaats.

BACTERIOLOGISCHE CONTROLE.

Het sputum van iedere patiënt is, zolang hij in het sanatorium verbleef, minstens één maal per maand cultureel en microscopisch onderzocht op de aanwezigheid van tuberkelbacteriën. Voor de kweekproef en het microscopisch preparaat werd bijna nooit sputum van eenzelfde dag gebruikt. Wanneer meermalen slechts wat pharynxslim of speeksel werd ingeleverd, of wanneer de patiënt geen sputum meer opgaf, werd minstens één maal per maand een kweekproef ingezet van de nuchtere maaginhoud.

Bij alle patiënten met direct positief sputum werd twee maal per maand een kweekproef en twee maal per maand microscopisch onderzoek verricht. Dit gebeurde ook steeds wanneer een proces röntgenologisch of bacteriologisch onvoldoende verbeterde. We gingen weer over op een frequentie van één maal per maand als de resultaten van het bacteriologisch onderzoek minstens 6 maanden achtereen negatief waren geweest en de röntgenologische veranderingen hiermee overeenstemden.

Onderzoekingen van FRUHLINGER en BALA (1953) en van MANTHEI e.a. (1953) hebben aangetoond, dat PAS en INH in dusdanige concentraties in het sputum kunnen voorkomen, dat de groei van tuberkelbacteriën erdoor geremd wordt. Onze patiënten kregen daarom sinds 1953 op dezelfde wijze als beschreven door GERNEZ-RIEUX e.a. (1954) in de twee dagen voorafgaande aan een cultureel onderzoek geen tuberculostatica.

Onderzoekingen van MEISSNER (1956/57) maken het waarschijnlijk, dat de INH-moleculen een stevige binding hebben aan de bacteriën, zodat zelfs een *pauze* van 6 dagen niet voldoende is om de invloed van het medicament op te heffen. We zijn echter met haar van mening dat iedere lange therapiepauze, bedoeld om de bacteriën weer kweekbaar te maken, in strijd is met het doel van de chemotherapie.

Het sputum of de maaginhoud zijn na een voorbehandeling met loog geënt op 2 voedingsbodems volgens Löwenstein-Jensen, in de modificatie van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (BEKKER 1949). De buizen werden gedurende de eerste 6 weken wekelijks geïnspecteerd en in totaal 13 weken bebroed.

Het microscopisch onderzoek naar tuberkelbacteriën is uitgevoerd volgens de methoden van BRONKHORST en KRAAN (1949), en de schaal volgens BRONKHORST is gebruikt om de bacteriëndichtheid weer te geven.

Wanneer in een bepaalde maand 2 bacteriologische onderzoeken van dezelfde aard gedaan zijn, is in het vervolg de uitslag met de sterkste positiviteit genomen om de toestand van die maand te karakteriseren.

Als regel is van elke verkregen cultuur van tuberkelbacteriën de gevoeligheid bepaald ten opzichte van INH, Sm en PAS. De daarbij gebruikte methode is beschreven in hoofdstuk IV.

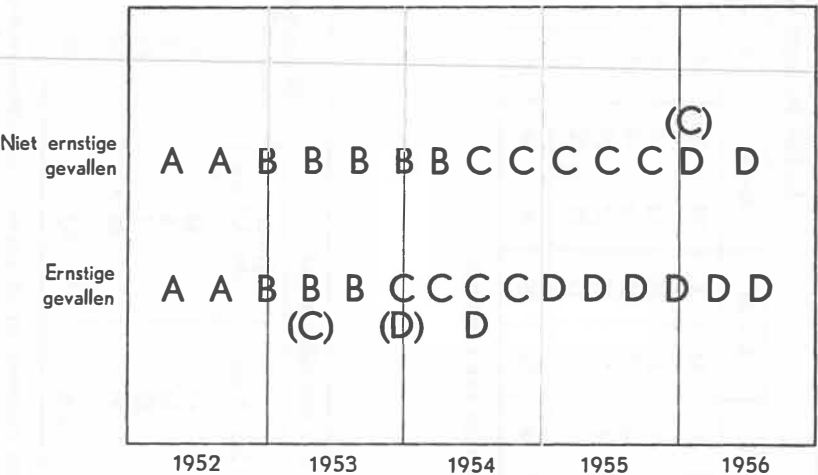
Gegevens over *koorts*, *lichaamsgewicht*, *eetlust*, *sputumproductie*, *bloedbezinking* en dergelijke zijn niet in het onderzoek opgenomen, omdat ze als graadmeter voor toestand en prognose als regel minder belangrijk zijn dan de röntgenologische en bacteriologische verschijnselen. Uitvoerige gegevens over deze symptomen zijn gepubliceerd in de rapporten van de Medical Research Council (1952—1955).

Bij een deel van de patiënten is na een chemotherapeutische voorbereiding resectie toegepast. De *operatiepreparaten* van een aantal van deze resecties zijn bestudeerd door RIJNBERG (1954) en MULDER-DE JONG (1960). Van hun algemene anatomische en bacteriologische ervaringen is in deze studie gebruik gemaakt. De uitkomsten van de resistentiebepalingen, verricht op bacteriën uit de resectiepreparaten, zijn hier niet verwerkt, omdat het gegevens zijn die slechts een kleine groep patiënten betreffen.

DE SAMENSTELLING DER GROEPEN A—D (blz. 7).

De 4 vormen van behandeling zijn niet gelijktijdig toegepast op groe-

pen van gelijke samenstelling, maar min of meer opeenvolgend in de loop van vijf jaren. In dat tijdsverloop zijn de ziektebeelden der binnenkomende patiënten tamelijk sterk veranderd. In de laatste jaren bijvoorbeeld kwam het naar verhouding vaker voor, dat iemand met een vers actief proces meteen naar het sanatorium ging, en werden er meer mensen van middelbare en hoge leeftijd opgenomen. Een tweede reden voor de ongelijke samenstelling van onze groepen houdt verband met de ontwikkeling der therapeutische inzichten. Zo werden begin 1954 de meer ernstige gevallen behandeld volgens kuur C, de lichtere volgens B, terwijl in 1955 kuur D het voorschrift was voor de ernstige processen, en C voor de overige. Tenslotte hebben in 1956 alle duidelijk actieve gevallen kuur D gehad (zie fig. 2). De tabellen I, II en III bevatten een aantal algemene gegevens over de samenstelling der groepen A—D.



Figuur 2. TOESTAND VAN DE PATIËNT BIJ OPNAME EN DE GEBRUIKTE CHEMOTHERAPIE IN DE JAREN 1952—1956

Therapie- groep	Totaal aantal patiënten	Leeftijd bij begin der chemotherapie															
		10—19		20—29		30—39		40—49		50—59		60—69		70—79		80—89	
		M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V
A	94	2	1	20	26	24	10	6	3	2	0	0	0	0	0	0	0
B	96	14	4	17	18	8	9	12	5	2	2	2	2	1	0	0	0
C	127	3	6	21	17	27	17	13	7	10	2	1	2	0	0	1	0
D	104	1	7	12	17	21	12	6	2	14	4	2	2	3	1	0	0
Totaal	421	20	18	70	78	80	48	37	17	28	8	5	6	4	1	1	0

TABEL I. DE LEEFTIJD EN HET GESLACHT DER PATIËNTEN

M = man, V = vrouw.

Therapie- groep	Cavernes met niet dikke wand			„Dikwandige cavernes”	Totaal aantal cavernes	Totaal aantal patiënten	Caverne- index
	tot 2 cm	2,2—4 cm	groter dan 4,2 cm				
A	46	46	42	10	144	94	1,5
B	28	30	8	12	78	96	0,8
C	48	27	7	15	97	127	0,8
D	68	56	26	12	162	104	1,6
Totaal	190	159	83	49	481	421	1,1

TABEL II. AANTAL EN GROOTTE DER CAVERNES BIJ DE AANVANG DER CHEMOTHERAPIE.

Volgens tabel I is er een geleidelijke verschuiving naar een hogere leeftijd opgetreden. Berekent men het aantal patiënten van 50 jaar en ouder, dan heeft groep A er $2 = 2\%$, B $9 = 9\%$, C $16 = 13\%$ en D $26 = 25\%$.

Het totaal van 421 patiënten bestaat uit 245 mannen en 176 vrouwen. Tabel II geeft een overzicht van de *cavernes*, die volgens het planigrafisch onderzoek bestonden bij de aanvang der chemotherapie. De niet opvallend dikwandige holtes zijn ingedeeld naar hun grootte, waarbij de grootste afmeting van de röntgenologische holtefiguur als maat is genomen. In de groep „dikwandige cavernes” zijn ook opgenomen alle tuberculoomachtige haarden die een holte bevatten groter dan één derde van hun doorsnede (zie hoofdstuk II).

In de groepen B en C komen naar verhouding dus weinig grote cavernes voor. De volgende patiënten hadden bij het begin van de behandeling helemaal geen caverne:

in groep A 13

in groep B 34

in groep C 57

in groep D 12

Als men de caverne-index niet berekent over de gehele groep (zoals in tabel II), maar alleen op de caverneuze gevallen betreft, dan krijgt men de volgende waarden:

groep A 1,8

groep B 1,3

groep C 1,4

groep D 1,8

De patiënten van de groepen B en C hadden dus naar verhouding ook nog een kleiner aantal cavernes dan A en D. Deze laatste groepen verschillen niet sterk wat hun samenstelling betreft, maar de grote cavernes komen in groep A duidelijk frequenter voor.

Tabel III vermeldt cijfers over de *duur van de ziekte, voorafgaande* aan de hier bestudeerde periode. In dit opzicht zijn er grote individuele verschillen. Sommige patiënten werden opgenomen binnen 14 dagen na de dag, waarop bij hen voor de eerste maal tuberculeuze afwijkingen waren vastgesteld. Anderen waren voor de eerste maal ziek, maar werden pas opgenomen na een lange periode van behandeling

thuis. Een volgende categorie zijn de patiënten die voor een recidief werden opgenomen. Verder zijn er de 36 patiënten van groep A, die bij begin van het onderzoek al lange tijd in het sanatorium lagen (zie blz. 7).

In tabel III zijn de patiënten ingedeeld naar de totale duur van hun voorafgaande ziekteperioden. Van ieder is berekend, hoelang hij tevoren wegens longtuberculose thuis, in ziekenhuizen en sanatoria was verpleegd en deze tijden zijn samengeteld.

Therapie-groep	Aantal patiënten	Totale duur voorafgaande ziekteperioden		
		0— $\frac{1}{2}$ jaar	1—3 jaar	3 $\frac{1}{2}$ jaar en langer
A	94 = 100 %	10 = 11 %	45 = 48 %	39 = 42 %
B	96 = 100 %	32 = 33 %	50 = 52 %	14 = 15 %
C	127 = 100 %	58 = 46 %	56 = 44 %	13 = 10 %
D	104 = 100 %	61 = 59 %	28 = 27 %	15 = 14 %
Totaal	421 = 100 %	161 = 38 %	179 = 43 %	81 = 19 %

TABEL III. DE TOTALE DUUR DER VOORAFGAANDE ZIEKTEPERIODEN.

Met zijn grote percentage langdurig zieken neemt groep A een aparte plaats in. In de latere jaren is het aantal patiënten met korte totale ziekteduur sterk toegenomen.

VOORAFGAANDE OPERATIES WEGENS LONGTUBERCULOSE.

Chirurgische collapstherapie was tevoren bij 9 patiënten toegepast, in 6 gevallen een thoracoplastiek, in 3 gevallen een extrapleurale pneumothorax; 4 van hen hadden na de chirurgische ingreep het sanatorium nog niet kunnen verlaten wegens een vroeg recidief, de overige 5 waren heropnames. Bij 15 andere patiënten was tevoren resectie-therapie toegepast; 9 van deze 15 hadden het sanatorium niet kunnen verlaten wegens een vroege uitzaaiing of reactivering, de andere 6 waren eerst na hun ontslag gerecidiveerd.

GELIJKTIJDIG BESTAAN VAN ANDERE TUBERCULEUZE AANDOENINGEN.

Bij 3 patiënten bestond een pleuritis, die tijdens de chemotherapie geheel werd geresorbeerd. Er waren 2 patiënten met een tuberculeus

empyeem, in 1 geval ontstaan als complicatie van een pneumothorax, bij de ander door een caverneperforatie. Bij de eerste patiënt moest tenslotte een thoracoplastiek worden verricht om de secundair geïnfecteerde empyeemholte te verkleinen en deze ingreep overleefde hij niet. Na drainage, lokale chemotherapie en een beperkte plastiek volgens Schede genas het empyeem van de andere patiënt.

Eén patiënt moest worden behandeld voor werveltuberculose en een ander voor een aandoening van het polsgewricht.

Er waren 2 gevallen van niertuberculose, die beide onder de chemotherapie tot genezing kwamen.

Salpingitis kwam 2 maal voor en genas eveneens met conservatieve behandeling.

Tenslotte werd 1 patiënt opgenomen met twee grote specifieke lymfklierabcessen aan de hals. Na punteren en lokale behandeling met chemotherapeutica trad een goede genezing op.

BEGIN VAN DE BEHANDELING.

Als regel werd op de 4e tot 7e dag na de opname met chemotherapie begonnen. De voorafgaande dagen werden steeds gebruikt om van sputum of nuchtere maaginhoud 2 of 3 kweekproeven in te zetten, teneinde de aanvankelijk bestaande gevoeligheidsgrenzen der tuberkelbacteriën te kunnen bepalen. Tevens werd in deze dagen enkele malen microscopisch sputumonderzoek verricht. Alleen bij zeer ernstige ziekte toestanden werd van deze regel afgeweken en begon de chemotherapie nog op de dag van opname of de volgende dag.

De veranderingen in het röntgenbeeld

In het röntgenbeeld toont de ftisis in hoofdzaak twee soorten van afwijkingen, de vlekvormige en de ringvormige, bijna steeds overeenkomende met de pathologisch-anatomische begrippen tuberculeuze haard en caverne. Achtereenvolgens zullen in dit hoofdstuk de röntgenologische veranderingen worden beschreven, die wij tijdens en na de chemotherapie hebben zien ontstaan in de haard- en cavernebeelden.

De haarden

Verse haardvormige afwijkingen reageren op elke vorm van therapie gunstiger dan de langbestaande, en de chemotherapie heeft hierin geen belangrijke verandering gebracht. Bijna steeds ziet men *jonge, onscherp begrensde* haarden tijdens deze therapie verkleinen of verdwijnen, terwijl oudere, scherp begrensde afwijkingen, ook al zijn ze van geringe omvang, gewoonlijk onveranderd blijven. Onze indruk is, dat in dit opzicht het algemene röntgenologische aspect van een haard nog belangrijker is dan zijn ouderdom, die trouwens vaak onbekend is. De contrastrijke scherp omlinjende afwijking reageert weinig of niet, de wazige onscherp begrensde toont de beste reacties. Op de röntgenfoto blijkt het spoorloos verdwijnen van verse haardcomplexen ook nu nog tamelijk ongewoon, maar het is toch wel zeker, dat de tuberculostatica het resorberen van de wazige exsudatieve afwijkingen belangrijk bevorderen.

AUERBACH (1955) en CANETTI (1954) geven van *pathologisch-anatomische* zijde een sterk overeenkomende verklaring voor deze waarnemingen. Volgens hen reageert in het bijzonder de perifocale reactie of collaterale ontsteking met een snelle resorptie. Het verdwijnen van deze buitenste zone van de ontsteking maakt, dat de haard röntgenologisch kleiner wordt en een scherpe begrenzing krijgt. Of de oplossing van een jonge haard nog verder zal gaan, wordt o.a. bepaald door de omstandigheid of het centrum al dan niet verkaasd is. Rönt-

genologisch zichtbare ftisishaarden zijn in hun centrum veelal verkaasd (zie RIJNBERG 1954). Kaas is volgens CANETTI betrekkelijk refractair tegen de therapie, ofschoon resorptie en verbindweefseling zijns inziens wel voorkomen. De door een fibreuze kapsel omgeven kaashaarden zijn dan ook altijd aanwezig onder de restafwijkingen na een lange chemotherapie (CANETTI 1954); in het resectiepreparaat beheersen ze tegenwoordig het beeld.

Volgens zowel AUERBACH als CANETTI zijn na chemotherapie de bindweefselkapsels rondom kaashaarden vaak dunner dan bij haarden die daarzonder zijn genezen. De oorzaak ligt volgens hen in het resorberen van de perifocale ontsteking, die anders bij de genezing ten dele in bindweefsel overgaat en de buitenste laag van de kapsel levert. Het lijkt mogelijk, dat een kleine kaasmassa, omgeven door een zeer dunne hyaliene lamel (CANETTI), zich op de foto minder scherp aftekent dan een haard van dezelfde totale omvang die een flinke kapsel bevat. Vergelijking van foto's en resectiepreparaten leert, dat een aantal van de röntgenologisch verdwenen kleine haarden in werkelijkheid nog bestaat. Misschien werkt de afwezigheid van een stevige kapsel deze schijnbare verdwijning in de hand. Er is echter ook een grens voor het röntgenologisch waarneembaar zijn van afwijkingen, die bij 2 mm ligt, terwijl de waarneembaarheid van haarden tot 5 mm onvoldoende zeker is (zie RIJNBERG 1954). Deze grenswaarden kunnen bij de resorptie gepasseerd worden.

Bij het stellen van de *prognose* aan het begin van een behandeling zal men trachten zich een oordeel te vormen over de kans op resorptie. Het planigram geeft dikwijls aanwijzingen over het meer exsudatief of het meer induratief zijn van haarden. Exsudatieve haarden hebben vaak een ronde, bolle vorm, bij de induratieve treft men meer hoekige vormen aan; de exsudatieve hebben een wazige, wolkige begrenzing, de induratieve zijn scherp omlijnd; de exsudatieve zijn dikwijls omringd door groepen van fijne strooihaardjes, terwijl de induratieve vaak met elkaar en met de pleura verbonden zijn door scherpe lijnen en banden. De twee uitersten zijn hier tegenover elkaar gesteld, de verse exsudatieve haard met zijn perifocale ontsteking en de induratieve, goed afgekapselde, oudere kaashaard. Het komt herhaaldelijk voor, dat een pas opgenomen patiënt afwijkingen heeft, die hier

röntgenologisch tussenin staan. Dikwijls hebben zulke haarden een matige neiging tot resorptie, maar het stellen van de prognose blijkt bij deze middengroep het moeilijkst.

Men stuit ons inziens op grote bezwaren, als men de waarde van een therapie wil bepalen uit de veranderingen der haardvormige afwijkingen, vooral wanneer men slechts een globale beoordeling van overzichtfoto's toepast zoals in vele „trials” van de Medical Research Council. TUCKER (1956) wijst hier feitelijk ook op, als hij zegt, dat cavernesluiting, sputumconversie en recidiefneiging meer betrouwbare criteria zijn voor de werkzaamheid van een bepaalde therapie dan de algemene verbeteringen in het röntgenbeeld. Met behulp van tomoogrammen komt men ongetwijfeld verder, maar men ondervindt toch veel hinder van kwaliteitsverschillen der foto's, en van verschillen in het uiterlijk van de haarden bij één en dezelfde patiënt. Om deze redenen is er in dit onderzoek van afgezien om de veranderingen van haardvormige afwijkingen als graadmeter te gebruiken voor de werkzaamheid der therapie.

DE HAARDEN MET OPHELDERING (H.O.)

Wegens haar afwijkend gedrag en de daaraan verbonden consequenties moet deze soort apart beschreven worden. Het verschijnsel is niet gebonden aan een bepaalde haardgrootte, maar bij grote haarden ziet men het meer dan bij kleine. De bedoelde opheldering kan rond, spleetvormig of onregelmatig zijn, beslaat gewoonlijk maar een klein deel van het haardoppervlak, en heeft bijna nooit de scherpe begrenzing of de helderheid van een caveerne. Bij het onderzoek van 30 dergelijke haarden in het resectiepreparaat bleek bij 21 het beeld overeen te komen met een *gedeeltelijk verweekte kaashaard* (MULDER-DE JONG 1960); 6 van de overige 9 waren waarschijnlijk gevolgen van cavernes. Niet alle haarden met gedeeltelijke verweking hadden evenwel dit röntgenbeeld; een aantal gaf meer het beeld van een ongelijkmatige schaduw, een begrip dat moeilijk af te grenzen is van de homogene haard, omdat ook allerlei superposities het ontstaan van dergelijke röntgenologische beelden kunnen veroorzaken. Gedeeltelijke verweking van de kaas is vooral beschreven bij het type haard,

dat wel tuberculoom wordt genoemd (HARMSSEN 1950, SNIJDER 1953, WILLEMSE 1953), de goed afgekapselde grotere kaashaard met (WILLEMSE) of ook zonder (MUNTINGHE 1959) gelaagde bouw. Tuberculomen worden door de chemotherapie weinig beïnvloed (CANETTI 1954) en vallen op door hun onafhankelijk en grillig klinisch gedrag (RIJNBERG 1954), met onverwachte grootte-veranderingen zowel van de haar als van de opheldering, waarbij vaak delen van de inhoud via een bronchus uitgestoten worden en waarbij ook cavernes kunnen ontstaan.

Wij weten natuurlijk niet hoe onze haarden met opheldering aan het begin van de behandeling waren opgebouwd, maar het voorafgaande maakt het waarschijnlijk, dat het merendeel het type had van gedeeltelijk verweekte kaashaard. De oorzaken van het *verweken van kaas* zijn tot nu toe onvoldoende opgehelderd (CANETTI 1958a) en in het bijzonder is het niet duidelijk of de vaak daarbij aangetroffen opeenhoping van tuberkelbacteriën oorzaak of gevolg van de verweking is.

Grote hoeveelheden kleurbare bacteriën vond MULDER-DE JONG veel vaker in gedeeltelijk verweekte kaashaarden dan in enige andere haardvariëteit. CANETTI (1954) acht het waarschijnlijk, dat chemotherapie het verwekingsproces tegengaat, maar geeft toe, dat er soms onder de therapie typische verwekingen ontstaan. De patholoog-anatoom DENST (1953) meent zelfs, dat een vrij groot aantal der afgekapselde haarden na kortdurende INH-therapie een neiging tot vervloeïing tonen.

De vaak voorkomende rijkdom aan bacteriën, de kans dat deze bacteriën in de bronchi komen, de mogelijkheid van verdere verweking en cavernevorming, geven de gedeeltelijk verweekte kaashaarden een aparte plaats. We meenden een redelijke indruk over deze afwijkingen te krijgen, zowel wat hun reactie op de therapie als wat hun ontstaan onder de therapie betreft, door het verloop en ontstaan van de röntgenologische „haarden met opheldering” na te gaan. Uit het voorgaande is duidelijk, dat we ons bewust zijn dan geen zuiver materiaal te bestuderen, omdat er zich stellig een aantal volgelopen cavernes onder zullen bevinden, en mogelijk enige röntgenologische schijnbeelden.

In de 4 therapiegroepen is het aantal H.O. berekend, dat bij het begin

van de chemotherapie bestond. *Haarden met een grote opheldering* geven daarbij moeilijkheden, omdat ze lijken op dikwandige en op vollopende cavernes. Wel behoort bij een grote caverne een sterk positief sputum voor te komen, terwijl een verweekt tuberculoom slechts nu en dan een meest kleinere hoeveelheid bacteriën levert (SNIJDER), maar dit onderscheid is bij kleine haarden en cavernes minder duidelijk. Over de aard van een afwijking die naast een actieve caverne voorkomt, zegt het bacteriëngehalte natuurlijk niets. Een aantal van onze patiënten werd bovendien kort voor de opname al één of meer maanden met chemotherapeutica behandeld, met als gevolg zwak positieve of zelfs negatieve sputa bij ontegenzeggelijk caverneuze aandoeningen. Het sputumonderzoek kon ons dus dikwijls niet helpen bij de differentiatie. We hebben ons daarom tot het röntgenbeeld beperkt en vastgesteld, dat in deze studie alle afwijkingen met een opheldering, waarvan de grootste afmeting niet meer bedroeg dan $\frac{1}{3}$ van de grootste afmeting van de haard, haard met opheldering (H.O.) genoemd zouden worden, en alle overige *dikwandige caverne* (D.C.). BARIÉTY e.a. (1953) geven deze grens op als maximale afmeting van de verweking bij een tuberculoom, een grens die in sommige gevallen zeker overschreden wordt (WILLEMSE, RIJNBERG). In de meerderheid der gevallen waren onze H.O. geen forse tuberculomen, maar haarden van 1 tot 2 cm in doorsnee, die dikwijls naast andere afwijkingen, soms cavernes, voorkwamen.

Volgens de gegevens van tabel IV *ontstond* er tijdens de chemotherapie in 23 gevallen een opheldering in een afzonderlijke haard, naar verhouding het vaakst in de jaren 1952 en 1953. Het niet verdwijnen of verkleinen en zelfs groter worden van de opheldering was ook juist in deze jaren het meest frequent. Het is begrijpelijk, dat men herhaaldelijk gedacht heeft aan een verwekingbevorderende invloed van INH (zie RIJNBERG 1954). In de latere jaren was er minder reden om een dergelijke werking aan te nemen, gezien de cijfers van de groepen C en D. Daarmee is deze invloed van INH natuurlijk niet uitgesloten, want het gelijktijdig gegeven medicament (Sm of PAS) kan INH in dezen hebben tegengewerkt, en bovendien waren in de laatste jaren de behandelde processen gedeeltelijk van een andere aard.

Bij het groter worden van een bestaande opheldering ontstond bij

					Veranderingen in het beeld van de haarden met opheldering					
Therapie- groep	Aantal patiënten	Totaal aantal H.O.			Opheldering verdwenen	Opheldering			Overgang in het beeld van een	
		Bij begin aanwezig	Onder de therapie ontstaan	Samen		kleiner of onduidelijk geworden	gelijk gebleven	groter geworden	dikwandige caverne	bulleuze restholte
A	94	18	10	28	17	3	6	0	1	1
B	96	26	6	32	20	4	2	2	3	1
C	127	33	5	38	24	12	1	1	0	0
D	104	22	2	24	18	4	0	0	0	2
Totaal	421	99	23	122	79	23	9	3	4	4

TABEL IV. DE HAARDEN MET OPHELDERING. HUN ONTSTAAN TIJDENS DE CHEMOTHERAPIE EN HUN VERANDERINGEN TIJDENS EN KORTE TIJD NA DEZE BEHANDELING.

4 patiënten het beeld van een dikwandige caverne. Bij 3 van hen verschenen ongeveer te zelfder tijd en meermalen achtereenvolgend veel bacteriën in het sputum (+3 tot +5), zodat de naam caverne hier wel toepasselijk is. De 4e patiënt werd niet positief en bij operatie bleek de „caverne” een tuberculoom met grote uitholling te zijn, waaruit een rijke flora INH-resistente bacteriën gekweekt werd.

In 4 andere gevallen werd blijkbaar in korte tijd de hele inhoud van de haard uitgestoten of geresorbeerd, zodat slechts een dun rond blaasje overbleef, van hetzelfde type als de bulleuze resten bij open genezing van een caverne. Bij één van deze patiënten had trouwens gelijktijdig een open genezing van een heel cavernecomplex plaats. Het is mogelijk, dat deze 4 H.O. oorspronkelijk geen kaashaarden maar kleine cavernes waren.

Als men alleen rekening houdt met de röntgenologie, lijkt de *prognose* van de H.O. in de laatste jaren veel verbeterd. Onveranderd blijven of groter worden van een opheldering kwam zelden meer voor, overgang in een caverne is niet meer gezien. Meestal verdween de heldere plek, soms plotseling met gelijktijdige verkleining van de haard, soms langzaam met weinig of geen haardverkleining. Op de eerstgenoemde manier kan als litteken een kleine stervormige resthaard ontstaan, maar dit gebeurt in een kleine minderheid der gevallen. Bij het langzaam verkleinen wordt soms de beslissing over het nog bestaan van de opheldering zeer moeilijk. In dubieuze gevallen is bij de behandeling de voorkeur gegeven aan resectie, wat vooral bij beperkte processen van groep C mogelijk was.

Met het verdwijnen van de opheldering is de H.O. echter nog niet een gewone homogene kaashaard geworden. Bij het onderzoek van resectiepreparaten bleek bijna steeds, dat een deel van de kaas nog vloeibaar was; een hoog gehalte aan tuberkelbacteriën kwam dikwijls voor (MULDER-DE JONG). Bij de niet-geopereerde patiënten werd de onstabiliteit van deze toestand herhaaldelijk bevestigd (zie tabel V). De *recidieven* van de groepen A en B gingen, behalve in 1 geval, gepaard met herverschijsning van bacteriën in het sputum, die van C en D bleven op 1 na negatief. Röntgenologisch werd daarbij het volgende gezien:

Therapie- groep	Totaal aantal H.O.	Opheldering bij conservatieve behandeling				De niet gereseceerde H.O.		
		niet verdwenen		wel verdwenen		totaal	gerecidiveerd	
		totaal	hiervan gereseceerd	totaal	hiervan gereseceerd		in het sanatorium	na vertrek
A	28	11	6	17	2	20	2	2
B	32	12	9	20	3	20	1	0
C	38	14	9	24	8	21	1	4*
D	24	6	0	18	1	23	1	1
Totaal	122	43	24	79	14	84	5**	7

TABEL V. DE HAARDEN MET OPHELDERING. EINDRESULTAAT VAN DE BEHANDELING EN RECIDIËF.

* waaronder 2 haarden bij één patiënt.

** 3 van deze werden naderhand gereseceerd.

Vorming van een duidelijke nieuwe opheldering	4×
Idem, met groei van de haard	1×
Ontstaan van een nieuwe opheldering in 2 dergelijke haarden, met strooiing	1×
Uitstoting van een groot deel van de haardinhoud	2×
Alleen groei van de haard	3×

Drie van de 12 recidieven ontstonden in het totaal van 19 haarden, die langs conservatieve weg de opheldering niet waren kwijtgeraakt (een recidiepercentage van 16). Van de homogeen geworden haarden (65) recidiveerden er 9 (14 %). Ook wat dit betreft, blijkt het verdwijnen van de opheldering van weinig betekenis.

Als men zich beperkt tot de recidieven, ontstaan na vertrek uit het sanatorium, komt men tot een aantal van 6 op een totaal van 63 haarden, die met conservatieve behandeling hun opheldering hadden verloren. Verdere gegevens over deze recidieven zijn in de hoofdstukken V en VI vermeld. Het is echter interessant om nu al vast te stellen, dat het aantal van 6 recidieven op 63 goed uitziende resthaarden ongeveer overeenkomt met de recidieffrequentie van de verschillende soorten cavernelitteken in de periode van het naonderzoek.

De genoemde haardvormen waren het hoofdbestanddeel van de niet-caverneuze afwijkingen van onze patiënten. In veel geringere frequentie kwamen bijvoorbeeld voor: kazige pneumonie, tuberculeuze bronchitis met of zonder atelectase, processen die in bepaalde gevallen wel het beeld kunnen beheersen, maar die bij het merendeel der patiënten geen rol spelen en die, behalve enkele bronchitisgevallen, therapeutisch geen bijzondere moeilijkheden meebrengen.

De cavernes

De caverne geldt van ouds als een zeer belangrijke component van het tuberculeuze proces en het tot verdwijning brengen van de caverne staat vooraan onder de doelstellingen van de therapie. NAUTA (1946) beschreef bij zijn zonder chemotherapie behandelde patiënten 3 types van spontane caverneverdwijning met als eindtoestanden het sterf-vormige litteken, het haardvormige litteken en het geschrompelde

longdeel. Gevallen van zogenaamde „open genezing” nam hij niet waar. STEGERHOEK (1954) bestudeerde de cavernegenezing in de jaren 1944 tot 1952; hoewel een deel van haar patiënten behandeld was met Sm en PAS, veranderde dit blijkbaar weinig aan de wijze van genezing, want zij geeft dezelfde indeling van littekens als NAUTA.

OPEN CAVERNEGENEZING.

Sinds de toepassing van het INH komen er plotseling in de literatuur talrijke mededelingen over een tevoren zelden beschreven verschijnsel, „de open genezing” (JACOB e.a. 1953, BERNARD en CARRAUD 1953a, GALY e.a. 1953, BROUET e.a. 1954). Men spreekt van „bulleuze cavernes” (GALY), „gereinigde cavernes” (BERNOU) of „cavernes cicatricielles” (BROUET), en bedoelt het genezen van de wand zonder verdwijning van de luchthoudende holte, waarbij dus geen litteken ontstaat in de tot dusver gebruikte zin van het woord. In dit proces zijn vrij veel variaties mogelijk en niet ieder bedoelt hetzelfde, als hij schrijft over gereinigde cavernes, open genezen cavernes of het verwante „open-negative syndrome”.

RENAULT en BERNARD (1957), AUERBACH en SMALL (1957) beschreven de *pathologische anatomie* van de open genezing en zochten correlaties met röntgenologische en bacteriologische verschijnselen. Beide groepen kwamen tot de conclusie, dat het volkomen genezen van een cavernewand, met verdwijning van al het specifieke granulatieweefsel, helemaal niet zeldzaam is. Blijkens de resectiepreparaten van RENAULT en BERNARD waren in 1955 12,2 % der cavernes in deze toestand van „cavité cicatricielle” overgegaan. Grote of middelgrote cavernes van de apico-dorsale segmenten der bovenkwabben neigen er volgens hen het sterkst toe. Ze beschrijven de wand van de holte als glad, glanzend, droog; de holte zelf is bijna altijd leeg, bevat slechts in enkele gevallen helder slijm. Opvallend zijn de ronde vorm van de holte en de gelijkmatigheid van de meestal dunne wand, die soms papierdun kan zijn. Kleine cavernes van dit soort hebben vaak een dikkere starre wand, de „cavernes scléro-kystiques”, een benaming ook gebruikt door BERNOU en TRICOIRE (1954). De afvoerende bronchus is gewoonlijk open, maar kan soms afgesloten zijn, zelfs bij grote bullae. De

hoofdzakelijk uit collageen bindweefsel bestaande wand kan plaatselijk of zelfs geheel met epitheel bekleed zijn. Deze beschrijving is gebaseerd op 62 waarnemingen en wordt in zijn hoofdzaken door andere schrijvers bevestigd (AUERBACH en SMALL 1957, GALY e.a. 1953, RUSSELL e.a. 1956). Slechts 8 van deze 62 gaven het beeld van een bulla, bij ongeveer 50 was er röntgenologisch weinig bijzonders aan de caverne te zien.

In totaal betrof het genoemde onderzoek 414 cavernes, die na een chemotherapeutische behandeling nog open waren. Daarvan hadden 300 nog het kazige beslag van een actieve caverne. Naast deze 300 echter kwamen 31 gevallen voor, waar de wand niet met kaas was bedekt, maar grotendeels nog een granulerend oppervlak had, een type dat de schrijvers betitelen met „gereinigde caverne” (*cavité détergée*). Een achttiental andere cavernes had anatomisch het beeld van de boven beschreven „open genezing” (*cavité cicatricielle*), maar bleek meestal in de onderpool of in een nis nog een kazig beslag te hebben; 3 van deze 18 toonden het bulleuze type. Deze „onvoltooide open genezingen” (*cavités partiellement cicatricielles*) kunnen volgens de schrijvers dus hetzelfde röntgenbeeld geven als de volledige open genezing. Het sputumonderzoek kan aanwijzingen ter onderscheiding geven. Van de patiënten met volledig genezen caverne was 70 % al minstens 6 maanden negatief, tegen 33 % bij de niet complete genezing.

AUERBACH en SMALL (1957) tonen aan, dat de open genezing niet gebonden is aan INH, want er zijn onder hun gevallen ook enkele die alleen met Sm en PAS behandeld zijn. Zoals RENAULT en BERNARD open genezing en cavernereiniging (plus de onvolkomen open genezing) tegenover elkaar stellen, plaatsen deze schrijvers de „pathologic open healing” tegenover de „clinical open healing”, maar bezien de zaak iets meer dan de Franse schrijvers vanuit klinisch standpunt. De „pathologic open healing” is de anatomisch bevestigde genezing; wanneer in het sputum van een patiënt minstens 3 maanden geen bacteriën aantoonbaar zijn en bij anatomisch onderzoek de caverne nog een necrotisch binnenbeslag blijkt te hebben, spreken ze van „clinical open healing”. Röntgenologisch maakten 4 van de 12 anatomisch genezen cavernes die zij onderzochten de indruk van een

dunwandige cyste, maar dat kwam ook bij de andere categorie wel voor. Ook hier dus een falen van de röntgendiagnostiek. Namen ze echter als criteria: 1^o caveerne met cyste-achtig aspect, en 2^o het sputum minstens 7 maanden voor de operatie vrij van tuberkelbacteriën, dan bleek in 4 van de 5 gevallen de holte anatomisch genezen te zijn. AUERBACH komt dus evenals RENAULT tot de conclusie, dat het *sputumonderzoek* een goede bijdrage kan leveren tot de juiste vaststelling van open genezingen bij niet geopereerde patiënten. Misschien kan men de *röntgendiagnostiek* van deze gevallen nog doelmatiger maken door bij alle in aanmerking komende cavernes te letten op:

a) vergroting van de caveerne na eventueel voorafgaande verkleining, gelijktijdig met het ontstaan van vormverandering en wandverdunning (RUSSELL e.a. 1956, BERNOU 1953, BERNARD en CARRAUD 1953a);
b) ontstaan van een afgeronde vorm (RENAULT en BERNARD), bolle vorm (RUSSELL);

c) wijzigingen in de wanddikte, waarbij de hele caveerne-omtrek ongeveer dezelfde dikte krijgt. Oneffenheden kunnen dan nog wijzen op een plaatselijk onvoldoende reiniging (BERNOU).

Voorbeelden van deze caverneveranderingen worden gegeven in de afbeeldingen 1—6 (blz. 228).

Het is duidelijk dat men dikwijls genoeg moet nemen met de röntgenologische diagnose „bulleuze caveerne” (voor de zeer dunne) of „cyste-achtige caveerne” (bij iets dikkere wand) en dat eerst als de sputa hardnekkig negatief blijven van een open genezing kan worden gesproken.

Bij een caveerne, die na langdurige chemotherapie open gebleven is, kunnen zich, zoals boven is beschreven, nog twee andere toestandsbeelden voordoen: de wand kan gereinigd zijn (ontdaan van kaas, maar nog granulerend) of de wand kan nog een kazig beslag hebben. In beide situaties kan het sputum zowel langere tijd negatief als ook geregeld positief zijn (bij de laatste variëteit trouwens het vaakst positief). De Amerikanen (bijv. RALEIGH 1957) spreken hier dikwijls van „open-negative” en „open-positive”. De prognose van de „open-negative” patiënt wordt relatief goed genoemd, mits de chemo-

therapie niet wordt gestaakt (A. C. COHEN 1957, WOROBEK 1959). Dit zijn in hoofdzaak klinische begrippen en men houdt zich meestal nauwelijks bezig met röntgenologische bijzonderheden van deze cavernes.

Het komt ons echter voor, dat een open caverne die geen bacteriën meer uitscheidt, dikwijls een veranderd röntgenologisch aspect heeft. De wand is dikwijls smaller geworden, en minder dicht van structuur, de zwaar getekende, scherp begrensde binnenrand van de actieve caverne is vervangen door een flauwere binnenbegrenzing, die soms weinig verschilt van de buitenbegrenzing. Daarbij kan het krater-aspect, het „uitgeponste” karakter van de caverne, verloren gaan of het beeld van een eenvoudige ring ontstaan (zie de afb. 8, 9, 12 en 15). Niet altijd zijn de veranderingen van het beeld zo sterk, soms is het verschil twijfelachtig. Bij het bacteriologisch onderzoek van cavernes in resectiepreparaten heeft MULDER-DE JONG deze röntgenologische waarneming in zoverre kunnen bevestigen, dat uit de inhoud van „verflauwde” cavernes veel minder vaak tuberkelbacteriën waren te kweken dan uit die met een normaal cavernebeeld.

Uit het voorgaande blijkt wel dat de chemotherapie aanzienlijke invloed op de *cavernewand* kan uitoefenen en dat het open of gesloten zijn van de afvoerende bronchus daarbij geen rol speelt. CANETTI (1958) verklaart het sterke effect van de medicamenten op de cavernewand uit het feit, dat de tuberkelbacteriën daar een zeer levendige stofwisseling hebben en zich snel delen. Hij herinnert er aan, dat alleen in deze toestand de bacteriën gevoelig zijn voor de inwerking van antibiotica en chemotherapeutica (SCHAEFER 1954). Ook al geneest de caverne niet, dan blijken er histologisch toch dikwijls een aantal veranderingen door de medicamenten veroorzaakt te zijn (CANETTI 1954), namelijk

- a) een belangrijke verkleining van de kaaslaag,
 - b) sterke vascularisatie van de wand,
 - c) een plaatselijke productie van jong granulatieweefsel, waarin opvallend veel epitheloïde cellen en reuscellen,
 - d) soms een zeer sterke daling in het bacteriëngehalte van de wand.
- Dit laatste verschijnsel en de vermindering van de totale hoeveelheid

kaas verklaren volgens CANETTI de toestand van negatief sputum bij vele der open blijvende cavernes.

GENEZING MET HAARDVORMING.

De open genezing van cavernes is ook nu nog uitzondering. In de grote meerderheid der gevallen sluit de caverne zich, waarbij haarden van uiteenlopende grootte ontstaan. STEGERHOEK (1954) stelt de kleine haard, waaronder ze verstaat het stervormige litteken en haardjes tot ongeveer boongrootte, tegenover de grote haard of volgelopen caverne, die een doorsnee van meestal 2 tot 4 cm heeft. De schrijfster geeft aan, dat deze verschillen in grootte afhankelijk zijn van het tijdstip waarop de afvoerende bronchus zich sluit. Gebeurt dit op een moment, dat de caverne zich nog maar weinig verkleind heeft, dan zal een grote haard ontstaan. Gebeurt dit als de holte heel klein geworden is, dan wordt het een kleine haard of een stervormig litteken. Over de functie van deze *bronchusafsluiting* bij het genezingsproces van de caverne hebben zeer uiteenlopende meningen bestaan. In de landen waar collapstherapie het voornaamste element van de behandeling was, is deze afsluiting veelal gezien als een noodzakelijke voorwaarde. Eerst als de bronchus ondoorgankelijk werd, kon de lucht geresorbeerd worden, waarbij de caverne ineenschrompelde (CORYLLOS 1936). De resultaten van de bedrustbehandeling in Nederland toonden aan, dat cavernesluiting veel meer de verschuiving van een biologisch evenwicht dan een fysisch proces was. Het werd BRONKHORST (1928) duidelijk, dat vergroting en verkleining van cavernes ten nauwste samenhangen met toename en afname van de ontstekingsverschijnselen in de wand, waaruit hij besloot, dat de therapie gericht moest worden op deze ontsteking. Door lichamelijke en psychische rust trachtte hij de afweermechanismen van de gastheer te versterken en dit bleek dikwijls voldoende te zijn om sluiting te bereiken. Eigenlijk handelen wij in dezelfde geest door met chemotherapeutica de indringers aan te vallen. Ook dit gewelddadig ingrijpen in het evenwicht tussen gastheer en micro-organisme blijkt belangrijk mee te werken om de ontstane holte als zodanig te doen verdwijnen. Afsluiting van de bronchus is dan iets van secundair belang, als een soort beveiliging voor de toekomst.

Verrassing en enige schrik wekte een onderzoek van AUERBACH e.a. (1953), waarin zij vaststellen, dat onder streptomycine-behandeling de verbinding tussen caveerne en bronchus (broncho-cavitary junction) snel geneest en opnieuw met epitheel bekleed wordt, zodat er *geen afsluiting* meer ontstaat en de kazige inhoud van een volgelopen caveerne in open verbinding staat met de luchtwegen. In een latere publikatie geeft AUERBACH (1955) aan, dat behandeling met INH dezelfde gevolgen heeft. De schrijver acht de stabiliteit van volgelopen cavernes hierdoor min of meer bedreigd. PAGEL en SIMMONDS (1955) bevestigen deze waarnemingen van AUERBACH slechts ten dele. Ook zij zien epitheelbekleding van de wand ter hoogte van de bronchusinmonding, maar een goed afvoerkanaal is meestal niet ontstaan, omdat het epitheel op veel plaatsen ontbreekt en het lumen dikwijls zeer klein is.

CANETTI (1958a) vindt een *open bronchus* bij 40 % van de volgelopen cavernes en bij 67 % der gereinigde cavernes. Volgens hem is bij de chemotherapeutische behandeling afsluiting van de bronchus van geen betekenis meer voor de genezing.

Het blijft echter mogelijk, dat het ontbreken van een permanente afsluiting minder aangename gevolgen heeft. AUERBACH (1955) noemt zelf de kans op vervloeiing van de ingedikte inhoud van een volgelopen caveerne, gevolgd door totale lediging van de holte. Hij zag dit naar verhouding vaak bij langdurige chemotherapie, evenals PUECH e.a. (1959) en R. COHEN (1957). Dit behoeft volgens genoemde schrijvers niet te leiden tot de vorming van een actieve caveerne. Meestal ontstaat daarbij een holte met een dunne wand, bestaande uit dicht bindweefsel, zonder tekenen van specificiteit (AUERBACH), een open genezing dus. Behalve deze lediging is er ook nog de kans, dat het gemakkelijke contact met zuurstof de in de kaas aanwezige tuberkelbacteriën activeert. Deze kaas van volgelopen cavernes bevat echter gewoonlijk maar weinig bacteriën (WAYNE en SALKIN 1956, MULDER-DE JONG). Het naonderzoek moet leren hoe groot dit gevaar werkelijk is.

Tot nu toe is niet bekend om welke redenen bij de genezing de ene maal de gehele kazige inhoud door resorptie en (of) uitstoting verdwijnt (stervormig litteken, open genezing), terwijl in andere gevallen

kaas achterblijft en in het litteken wordt betrokken. Het tijdstip van bronchusafsluiting kan van belang zijn (STEGERHOEK). CANETTI (1958) zoekt evenwel de oorzaak in de kaas zelf, namelijk in haar hoeveelheid en consistentie bij het begin van de behandeling.

DE RÖNTGENOLOGISCHE GENEZINGSVORMEN DER CAVERNES.

In dit onderzoek zijn de cavernes alleen röntgenologisch gecontroleerd. Daarbij zijn de volgende 6 beelden als röntgenologische genezingsvormen aangenomen, waarbij het begrip „genezing” in sommige gevallen beter vervangen kan worden door „verdwijning”:

1. *stervormig litteken* (St). Het centrum (zonder de uitlopers) mag een maximale doorsnee hebben van 3 mm.

2. het *kleine haardvormige litteken* (Kh), waaronder hier wordt verstaan een litteken met een centrum van maximaal 1 cm groot.

3. het *grote haardvormige litteken* en de *volgelopen caverne* (Vo).

Hiertoe zijn gerekend alle littekens van meer dan 1 cm en bovendien de littekens waarvan de doorsnee minstens $\frac{3}{4}$ bedraagt van de buitenafmeting van de oorspronkelijke caverne.

4. het *onduidelijke litteken* (Od). Het litteken kan onvindbaar zijn, doordat het verborgen ligt in een geschrompeld longdeel (NAUTA 1946). De chemotherapie heeft het aantal onduidelijke littekens waarschijnlijk doen toenemen, niet door meer schrompeling van longdelen te veroorzaken, maar door vermindering van de bindweefselcomponent der littekens. De perifocale reactie wordt nu immers geresorbeerd en niet meer georganiseerd (AUERBACH 1955). De chemotherapie voorkomt bovendien uitbreidingen van het proces in de cavernewand, waardoor deze dunner blijft. Kleine, röntgenologisch en zelfs anatomisch onvindbare littekens kunnen het resultaat zijn.

5. Het *litteken met smalle spleet of kleine opheldering* (Sp). In haardvormige littekens kan zich duurzaam een heldere plek bevinden. Bij onderzoek van het resectiepreparaat blijkt dit vaak een kaasrest in een bindweefsellitteken of een centrum van weke temidden van vastere kaas te zijn, maar ook is het wel eens een kleine cavernerest; soms ontstaat het beeld door superpositie van enkele structuren. Röntgenologisch komt het beeld overeen met dat van een gedeeltelijk verweekte

kaashaard. Om actieve caverneresten zoveel mogelijk uit te sluiten, is vastgehouden aan de volgende beperkingen: de opheldering mag niet een krater-aspect hebben en hoogstens 2 mm breed zijn, een spleet hoogstens 1 mm. Natuurlijk zijn daarmee niet alle genezende rest-cavernes, zoals beschreven door BERNARD e.a. (1954b), buiten gesloten. Het naonderzoek moet uitmaken in hoeverre het juist is om deze beelden op te vatten als vormen van cavernegenezing.

6. de *bulla* (Bu) en de *sclereuze cyste* (Sc). Deze betitelingen zijn alleen gebruikt voor cavernes, die röntgenologisch de volgende veranderingen hebben ondergaan (zie de afb. 2 en 6):

a) de wand is glad geworden en heeft overal ongeveer dezelfde dikte gekregen,

b) de caverne heeft een eenvoudige vorm aangenomen, bol of ovaal, waarbij nissen en uithoeken in de algemene contour zijn opgenomen. Bij zeer sterke verdunning kan de wand wel weer een enigszins hoekig verloop krijgen.

c) Bijna steeds is de wand aanzienlijk dunner geworden, waarbij gewoonlijk de diameter van de caverne is toegenomen. Een wanddikte van 0,2 tot 1 mm komt frequent voor; men kan dan röntgenologisch het beste spreken van een „bulla”. In enkele gevallen blijft de wand dikker (1—3 mm) en ontstaat er ook minder wijziging in vorm en grootte van de holte, die meer het uiterlijk van een cyste heeft. We hebben de benaming „sclereuze cyste” (zie blz. 33) alleen gebruikt als ten tijde van de röntgenologische verandering het sputum al negatief was of zeer spoedig werd. Het begrip Bu is röntgenologisch beter gefundeerd en is gebruikt zonder de sputumgegevens er in te betrekken. Bijna steeds was het sputum echter negatief op het moment dat de Bu ontstond; in de uitzonderingsgevallen kwam de conversie spoedig daarna. De term Bu heeft hier dus alleen röntgenologische betekenis, in de betiteling Sc zijn ook gegevens van de sputumbacteriologie verwerkt. De term „open genezen caverne” is in deze omschrijving niet gebruikt, omdat dit oordeel pas na een zekere observatietijd kan worden uitgesproken.

EIGEN WAARNEMINGEN OMTRENT CAVERNEVERDWIJNING PER PATIËNT.

Men kan de caverneverdwijning registreren *per cave*ne en *per patiënt*. Beide methoden zijn hier gebruikt, de eerste echter alleen bij de bestudering der littekenvormen. De genezing van alle cavernes per patiënt heeft klinisch meer betekenis en is een noodzakelijk gegeven als men de relatie tussen cavernegenezing en bacteriënuitscheiding wil nagaan.

Lang niet alle publikaties over de klinische werking der tuberculostatica bevatten gegevens over caverneverdwijning. De rapporten van de Medical Research Council van 1953 tot 1955 vermelden er niets over, evenmin als een samenvattend rapport van de United States Public Health Service (1953).

Duidelijke gegevens over cavernesluiting onder chemotherapie werden gepubliceerd door de Veterans Administration in de artikelen van LIVINGS (o.a. 1957). Haar cijfers toonden aan, dat cavernesluiting afhankelijk is van *de grootte en het aantal* der cavernes per patiënt. Kleine cavernes sloten zich namelijk sneller en frequenter dan grote en in processen met 1 cavene werd genezing eerder en vaker bereikt dan in processen met meer cavernes van dezelfde of geringere grootte. Bij de spontane cavernegenezing had NAUTA (1946) overeenkomstige feiten vastgesteld, namelijk dat deze vorm van genezing zeldzamer werd naarmate de cavene groter was. LOTTE en POUSSIER (1953) deden dergelijke waarnemingen bij behandeling met INH.

Bovendien constateerden FOX en SUTHERLAND (1955), dat de cavernegrootte een belangrijke factor is bij de kansen op sputumconversie en resistent worden der bacteriën. Hun heldere analyse betreft de resultaten van 3 maanden behandeling in de eerste „INH-trial” van de Medical Research Council. De grootte van de cavernes aan het begin van de behandeling moet in het tuberculeuze proces wel een belangrijke betekenis hebben, want volgens dit onderzoek is zowel de cavernesluiting als de sputumconversie en de resistentie-ontwikkeling ervan afhankelijk.

Het werd daarom noodzakelijk geacht ook in dit onderzoek de cavernegrootte als grondslag te nemen voor de berekeningen over

caverneverdwijning, met de bedoeling om een basis te hebben voor vergelijking.

FOX en SUTHERLAND gebruiken 3 graden van „extent of cavitation”, die ze niet nader definiëren. Het leek ons beter dit wel te doen en we omschreven onze 3 „caverneklassen” als volgt:

Klasse 1. Patiënten met 1 caverne, die een doorsnee heeft van hoogstens 2 cm.

Klasse 2. Patiënten, niet vallend in klasse 1, met ten hoogste 2 cavernes, die een maximale doorsnee hebben van respectievelijk 4 en 2 cm.

Klasse 3. Patiënten, wier cavernes groter en/of talrijker zijn dan die der beide andere klassen.

De genoemde caverneafmeting moet zijn de grootste doorsnede van het lumen. Een aantal van de betrekkelijk kleine groep dikwandige cavernes (zie blz. 28) geeft daarbij moeilijkheden, omdat de kleine holte de afwijking niet goed karakteriseert. In verschillende van deze gevallen is rekening gehouden met de wanddikte. Zo is een patiënt met een caverne van 4 cm buitendoorsnede en 1,5 cm lumenwijdte niet in klasse 1 geplaatst, maar in 2.

De patiënten zijn bij deze indeling (zie tabel VI) beoordeeld naar de afmeting van hun cavernes aan het begin der chemotherapie.

Klasse	Therapiegroep				
	A	B	C	D	Totaal
Zonder caverne	13	34	57	12	116
1e Caverneklasse	10	19	31	13	73
2e Caverneklasse	29	34	27	44	134
3e Caverneklasse	42	9	12	35	98
Totaal	94	96	127	104	421

TABEL VI. DE VERDELING VAN DE 421 PATIËNTEN OVER 3 CAVERNEKLASSEN EN DE KLASSE „ZONDER CAVERNE”.

De gegevens van deze tabel houden nauw verband met die van tabel II op blz. 20.

Tabel VII geeft op cumulatieve wijze de *caverneverdwijning* in het

verloop van de medicamenteuze behandeling weer, beoordeeld per patiënt. Als moment van beoordeling zijn gekozen de tijdstippen 3, 6, 9 en 12 maanden na begin van de chemotherapie, en het onbepaalde „later”, waarin de (zeldzame) veranderingen na de 12e maand tot uitdrukking komen. In de tabel zijn ook verwerkt de caverne-recidieven tijdens het sanatoriumverblijf van de patiënten.

De geopereerde patiënten zijn beoordeeld naar hun röntgenologische toestand vlak voor de operatie. Dit kan in een aantal gevallen een onjuist beeld geven. De reden voor operatie was soms het openblijven van een caverne en soms het ongunstige aspect van een litteken. Als men een geval van de laatste soort gewoon bij de verdwenen cavernes optelt, dan heeft de operatie (resectie) de recidiefkansen van de caverne weggenomen en daardoor mogelijk de cijfers van de tabel te gunstig gemaakt, want het betreffende litteken leek niet betrouwbaar voor de toekomst. In de laatste jaren is echter gebleken, dat de betrouwbaarheid van sommige littekens (Vo en Sp) beter is, dan men in de eerste jaren van de chemotherapie dacht. Maar ook bleek, dat sommige cavernes die na 6 maanden chemotherapie nog niet gesloten zijn, bij voortgezette chemotherapie toch nog verdwijnen.

Therapie- groep	Caverne- klasse	Totaal aantal pat.	Aantal pat. bij wie alle cavernes verdwenen zijn.				
			Na 3 maanden	Na 6 maanden	Na 9 mnd.	Na 12 mnd.	Later
A	I	10	3=30%	7=70%	7	6	6=60%
	II	29	7=24%	10=34%	12	12	12=41%
	III	42	4=10%	6=14%	9	10	11=26%
B	I	19	11=58%	16=84%	16	18	18=95%
	II	34	12=35%	23=68%	24	24	23=68%
	III	9	1=11%	4=44%	7	8	8=89%
C	I	31	14=45%	28=90%	28	28	28=90%
	II	27	9=33%	19=70%	22	22	22=81%
	III	12	0= 0%	6=50%	10	10	11=92%
D	I	13	7=54%	9=69%	10	11	11=85%
	II	44	24=55%	40=91%	41	43	43=98%
	III	35	5=14%	18=51%	26	27	27=77%

TABEL VII. DE CAVERNEVERDWIJNING PER PATIËNT, CUMULATIEF BEREKEND, IN HET VERLOOP VAN DE BEHANDELING MET CHEMOTHERAPIE EN BEDRUST.

Vroege operatie neemt deze kans weg en beïnvloedt daardoor de cijfers van de tabel ongunstig. Operatie van littekens neemt de recidiefkans weg, operatie van open cavernes verhindert een late sluiting. Mogelijk heffen deze tegengestelde invloeden elkaar ongeveer op. Dezelfde overwegingen als voor de met resectietherapie behandelde patiënten gelden ten aanzien van twee kleine groepen, de met collaps behandelde patiënten en de voortijdig ontslagen patiënten.

Tabel VIII geeft een overzicht van het *niet voltooiën der zuiver conservatieve behandeling*. Al degenen, bij wie werd overgegaan op resectie- of collaps therapie, zij, die voortijdig vertrokken met niet genezen cavernes en verder zij, die tijdens een zuiver conservatieve behandeling overleden, zijn erin vermeld.

Tabel VIII laat zien dat vooral in groep A een niet gering aantal patiënten voor het einde van de 6e maand geopereerd is. Vanuit het huidige standpunt gezien heeft hun chemotherapie te kort geduurd, en zouden er mogelijk bij voortgezette behandeling wel meer van hun cavernes gesloten zijn. Door allen, die voor de 7e maand resectie- of collaps therapie hebben gekregen, buiten beschouwing te laten, krijgt men een zuiverder beeld van de resultaten der chemotherapie. Men zou verder kunnen gaan, en alle te eniger tijd geopereerde patiënten uit tabel VII kunnen schrappen. Dit gaat echter niet, want dan zou de chemotherapie in de groepen B, C en D bijna 100 % caverneverdwijning bereiken. Immers haast alle patiënten, bij wie langs medicamenteuze weg geen goed resultaat werd bereikt, zijn onderworpen aan resectie- en collaps therapie. Tabel IX geeft op dezelfde wijze als tabel VII de caverneverdwijning weer, maar met weglating van de patiënten die vóór de 7e maand behandeld zijn met resectie of collaps.

The- rapie- groep	Ca- verne- klasse	Duur van de conservatieve behandeling tot de dag van afbreking van die therapie															
		3½—6 maanden				6½—9 maanden				9½—12 maanden				12½ maand en langer			
		G.Op.	O.Op.	O.weg	Overl.	G.Op.	O.Op.	O.weg	Overl.	G.Op.	O.Op.	O.weg	Overl.	G.Op.	O.Op.	O.weg	Overl.
A	I	—	1	—	—	—	2	—	—	2	—	—	—	—	1	—	—
	II	3	8	—	—	—	1	1	—	1	1	—	—	—	5	—	1
	III	2	3	1	—	—	8	1	2	1	4	—	—	1	5	—	7
	totaal	5	12	1	—	—	11	2	2	4	5	—	—	1	11	—	8
B	I	1	1	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
	II	1	4	—	—	4	3	—	—	1	2	—	—	—	1	1	—
	III	—	—	—	—	1	—	—	—	1	1	—	—	1	—	—	—
	totaal	2	5	—	—	7	3	—	—	2	3	—	—	3	1	1	—
C	I	3	—	—	—	8	—	1	—	1	2	—	—	—	—	—	—
	II	2	1	—	—	4	3	—	—	2	—	—	—	3	1	—	—
	III	1	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
	totaal	6	1	—	—	12	4	1	—	4	2	—	—	3	1	—	—
D	I	1	1	—	—	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—
	II	1	—	—	—	4	—	—	—	4	1	—	—	4	—	—	—
	III	1	—	—	—	5	2	—	—	3	3	1	—	—	2	—	—
	totaal	3	1	—	—	14	2	—	—	7	4	1	—	5	2	1	—

TABEL VIII. OVERZICHT VAN DE PATIËNTEN, BIJ WIE EEN CONSERVATIEVE BEHANDELING NIET IS VOLTOOID

G.Op. = resectie- of collaps therapie ingesteld op een moment dat de carvene(s) al gesloten (gezezen) waren (was).

O.Op. = idem, maar caverne(s) nog open (niet genezen).

O.weg = ontijdig vertrokken met nog open caverne(s).

Overl. = overleden.

Therapie- groep	Caverne- klasse	Totaal aantal pat.	Aantal pat. bij wie alle cavernes verdwenen zijn				
			na 3 mnd.	na 6 mnd.	na 9 mnd.	na 12 mnd.	later
A	I	9	3=33%	7=78%	7	6	6= 67%
	II	18	5=29%	7=39%	9	9	9= 50%
	III	37	2= 5%	4=11%	7	8	9= 24%
B	I	17	10=59%	15=88%	15	17	17=100%
	II	29	11=38%	22=76%	23	23	22= 76%
	III	9	1=11%	4=44%	7	8	8= 89%
C	I	28	12=43%	25=89%	25	25	25= 89%
	II	24	7=29%	17=71%	20	20	20= 83%
	III	11	0= 0%	5=45%	9	9	10= 91%
D	I	11	6=55%	8=73%	9	10	10= 91%
	II	43	23=53%	39=91%	40	42	42= 98%
	III	34	5=14%	17=50%	25	26	26= 76%

TABEL IX. DE CAVERNEVERDWIJNING PER PATIËNT, CUMULATIEF BEREKEND, IN HET VERLOOP VAN DE CONSERVATIEVE BEHANDELING, ONDER WEGGLATING VAN DE PATIËNTEN BIJ WIE VÓÓR DE 7e MAAND RESECTIE- OF COLLAPSTHERAPIE IS TOEGEPAST.

De cijfers van de tabellen VII en IX blijken weinig uiteen te lopen, met de grootste verschillen in enkele resultaten van de groepen A en B, die in tabel IX tot 10 % hoger liggen. In wezen verandert er niets door de weglating van de 35 vroeg geopereerde patiënten.

De uitkomsten van de tabellen VII en IX hebben enkele opvallende kenmerken. Als men zich beperkt tot de gegevens over de eerste 6 maanden conservatieve behandeling, ziet men de conclusies over de invloed der cavernegrootte van LIVINGs (1957) en LOTTE en POUSSIER (1953) volledig bevestigd. Het binnen deze termijn verdwijnen van alle cavernes bij een patiënt blijkt in alle 4 therapiegroepen sterk afhankelijk te zijn van het aantal en de grootte der cavernes. Bij groep A demonstreert zich deze afhankelijkheid zowel in het 1e als in het 2e kwartaal, zodat de resultaten van de 3e caverneklasse steeds verder bij de andere achterblijven. In de groepen B, C en D daarentegen is deze invloed eigenlijk alleen in het 1e kwartaal duidelijk. De stijging van de percentages in het 2e kwartaal is ongeveer gelijk in alle 3 caverneklassen. Na de 6e maand ziet men in de laatstgenoemde groepen het opmerkelijke verschijnsel, dat de patiënten van klasse II en III hun

achterstand goeddeels inhalen. Terwijl in klasse I volgens tabel IX dan nog 4 patiënten van de groepen B, C en D cavernegenezing bereiken, zijn dat in klasse II 6 en in klasse III 18 patiënten. Deze ontwikkeling wordt samen met de bacteriënuitscheiding nog nader onderzocht in hoofdstuk III. Wel kan al worden geconcludeerd, dat bij combinatietherapie het *aantal en de grootte der cavernes* betekenis hebben voor de *snelheid* van caverneverdwijning, maar nauwelijks voor de *kans* op caverneverdwijning.

Dit wijkt belangrijk af van de conclusies, die men kan trekken uit de door LIVINGS (1957) gepubliceerde resultaten betreffende 1780 behandelingen met combinaties van 2 medicamenten. De gebruikte combinaties waren Sm+PAS, INH+PAS of Sm+INH, de dosering was Sm 1 gram 2 maal per week, INH 300 mg per dag en PAS 12 gram per dag; de behandeling was ononderbroken, zonder wisseling van medicamenten en duurde minstens 8 maanden; ze is dus het best te vergelijken met onze kuur C. De patiënten zijn ingedeeld naar cavernegrootte en -aantal aan het begin van de behandeling. In het verloop van de behandeling werd cavernesluiting bereikt bij de onderstaande cumulatief berekende percentages der patiënten.

Patiënten met 1 caverne van	Na 4 mnd.	Na 8 mnd.	Na 12 mnd.	Na 18 mnd.
1 —2 cm (a)	33 %	58 %	72 %	74 %
2,5—3,5 cm (b)	22 %	40 %	56 %	66 %
4 —7,5 cm (c)	15 %	34 %	40 %	47 %
Patiënten met meer cavernes, waarvan de grootste				
1 —2 cm (d)	11 %	29 %	44 %	48 %
2,5—3,5 cm (e)	8 %	22 %	34 %	39 %
4 —7,5 cm (f)	4 %	10 %	17 %	23 %

Een belangrijk verschil met onze uitkomsten is het feit, dat de *Amerikaanse* patiënten met veel en grote cavernes hun aanvankelijke achterstand in genezing later niet inhaalden. De genezingspercentages lopen hier op den duur verder uiteen, terwijl ze zich in onze tabel IX naar elkaar toe bewegen. Cavernegrootte en -aantal hebben hier dus

een grote betekenis gehad voor de kans om cavernesluiting te bereiken.

Bovendien liggen deze genezingspercentages als geheel lager dan de onze. De wijze van indeling verschilt enigszins, maar bepaalde categorieën zijn behoorlijk vergelijkbaar, bijvoorbeeld op het tijdstip van 12 maanden. Man kan subgroep a (72 %) van het Amerikaanse onderzoek goed vergelijken met onze klasse I (groep C: 89 %). Subgroep b (56 %) en ook waarschijnlijk d (44 %) komen overeen met klasse II (83 %). Onze klasse III zal de subgroepen c, f en een groot deel van e omvatten.

Er bestaan enkele belangrijke punten van verschil wat betreft de behandeling, de beoordeling en de patiënten. Een deel van deze Amerikaanse patiënten is uitsluitend met Sm+PAS behandeld, een combinatie, die wat cavernesluiting betreft in de gebruikte dosering minder doeltreffend is dan de combinaties met INH (LIVINGS 1956). Als criterium gold hier cavernesluiting en in ons onderzoek caverneverdwijning of -genezing, waarbij de bullae, de sclereuze cystes en de littekens met kleine opheldering onder de genezingsvormen meetellen. Daar staat tegenover, dat geen van de Amerikaanse patiënten tevoren behandeld was met tuberculostatica, een gunstige omstandigheid, die maar voor de helft van de patiënten van groep C geldt. Niet onvermeld mag echter blijven, dat ons aantal waarnemingen klein is in vergelijking tot het Amerikaanse. Bovengenoemde verschillen kunnen mogelijk wel verklaren, waarom bepaalde Amerikaanse cijfers in absolute zin lager liggen dan de onze, maar ze verklaren niet de andersgezinde neiging in de tabel, de laag blijvende sluitingspercentages van de gevallen met veel of grote cavernes. Sociale verschillen en rasonderscheid zouden een rol kunnen spelen, maar belangrijker lijken ons twee andere punten, *de wisseltherapie en de bedrust*. Door volgens onze methode de combinaties om de 3 maanden te wisselen, brengt men telkens een nieuw element in de strijd en vermindert de kans op resistentie. TANNER (1953) en JOINER (1954) hebben hier ook op gewezen. Bij een aanzienlijk aantal patiënten van het Amerikaanse onderzoek zijn de bacteriën uiteindelijk in zekere mate resistent geworden (Consolidated Tables 1956, zie ook hoofdstuk IV). Deze al of niet constateerbare resistentie kan het op den duur afnemende

effect der geneesmiddelen heel goed verklaren; de gevallen met grote cavernes worden vooral door resistentie bedreigd en hun achterblijven in cavernesluiting is daarmee in overeenstemming. In de Protocols van de Veterans Administration worden geen eisen omschreven aangaande de bedrust der patiënten en LIVINGs beschrijft de bedrust ook niet als wezenlijk onderdeel der behandeling. Het lijkt waarschijnlijk, dat deze patiënten niet een maandenlange strenge bedrustkuur hebben ondergaan, die zelfs zonder chemotherapie al een belangrijk deel van dergelijke onbehandelde caverneuze gevallen tot genezing gebracht zou hebben (zie STEGERHOEK 1954).

Als men in tabel IX *de resultaten van de groepen B, C en D* vergelijkt, is hun overeenkomst opvallend. Het onderbreken van de therapie heeft groep B als geheel geen nadeel bezorgd, al blijft de vrij talrijke 2e klasse ten opzichte van C II en D II wat achter in resultaat. De eveneens grote klasse D II heeft de meeste gevallen van caverneverdwijning. Men zou kunnen denken aan een superioriteit van de combinatie van 3 medicamenten, maar moet dan wel bedenken, dat groep D naar verhouding het grootste aantal verse gevallen heeft (zie tabel III). De minder goede uitkomsten van klasse D III geven waarschijnlijk een te ongunstig beeld van de werking van deze combinatie, omdat kuur D in 1954 en 1955 als behandeling is gekozen voor alle ernstig zieken, waardoor bovendien de klassen III van de groepen B en C klein bleven en grotendeels minder ernstige gevallen bevatten. Het is daarom niet mogelijk uit tabel IX conclusies te trekken over de waarde van een gelijktijdige behandeling met 3 medicamenten.

Caverneverdwijning was in groep A veel minder frequent dan in de andere groepen. De röntgenologische resultaten van de therapie met één medicijn zijn in de literatuur wel vergeleken met die der combinatie-therapie. Deze beschrijvingen betreffen echter het algemene beeld, beoordeeld zonder planigrammen, en niet speciaal de cavernes. De Medical Research Council (1952) kwam tot de conclusie, dat INH slechts weinig minder effect had dan een dagelijkse behandeling met Sm 1 gram en PAS 20 gram. De United States Public Health Service (1953) achtte in röntgenologisch opzicht een behandeling met INH alleen gelijk aan een behandeling met 2 maal per week 1 gram Sm

en dagelijks 12 gram PAS, maar iets zwakker dan 2 maal per week 1 gram Sm met dagelijks INH. Hierbij is stellig ook op de cavernes gelet. Men vraagt zich af, waarom de verschillen bij ons zoveel groter zijn. De oorzaak kan liggen in het feit, dat onze combinatietherapie steeds gegeven is als wisseltherapie (zie voor). Ook is de therapie in groep A van kortere duur geweest dan in twee andere groepen, namelijk in A gemiddeld $7\frac{1}{2}$ maand, B ook $7\frac{1}{2}$, C 10 en D 13 maanden. Voor de patiënten van groep A golden bovendien nog een aantal bijzondere en ongunstige omstandigheden. Velen waren al lang ziek, en waren meermalen, ook in het sanatorium, gerecidiveerd (zie tabel III); bij velen waren de bacteriën verminderd gevoelig voor Sm en PAS, waardoor de later gebruikte combinatietherapie in haar mogelijkheden beperkt werd. Tijdens de therapie ontstond bovendien in verscheiden gevallen resistentie tegen INH.

DE INVLOED VAN ENKELE FACTOREN OP HET GENEZEN DER CAVERNES.

In het volgende gedeelte zijn enkele der bovengenoemde omstandigheden onderzocht op hun betekenis voor de cavernegenezing (-verdwijning). Daarbij zijn de gevallen van groep A apart gehouden, terwijl die van B, C en D zijn samengevoegd. Hoewel dit laatste minder juist is, is het de enige manier om van bepaalde ondergroepen een redelijk aantal gevallen te krijgen. Verder zijn de caverneklassen I en II samengevoegd en blijft klasse III afzonderlijk. Alle patiënten, die voor de 7e maand geopereerd zijn, blijven buiten beschouwing. Cavernes gelegen temidden van dichte pathologische veranderingen ziet men volgens NAUTA (1946) minder vaak spontaan verdwijnen dan cavernes met weinig veranderingen in hun omgeving. We hebben de indruk dat dit voor verse processen niet meer geldt, maar nog wel voor oudere. Men heeft wel verondersteld, dat de fibreuze strengen van deze *oudere processen* de caverne open hielden. Vooral sinds de toepassing van het INH weten we, dat allerlei langbestaande, schijnbaar starre structuren bij adaequate therapie dun of althans verplaatsbaar kunnen worden en dat er ruimtelijk voldoende bewegingsmogelijkheid is om cavernesluiting toe te staan. Is de caverne werkelijk fibreus „gefixeerd”, dan bestaat in een gunstig reagerend proces nog de mogelijkheid van een open genezing.

Ten eerste is nagegaan in hoeverre de ouderdom van het plaatselijke proces nog invloed heeft op de caverneverdwijning (zie tabel X). Met de term „oude caverneuze afwijkingen” zijn aangeduid:

- a) alle cavernes, gelegen in sterk geschrompelde en fibreuze longgebieden,
- b) cavernes, die bij begin van de hier beschreven behandeling al meer dan een jaar bestaan hadden.

Groep	Caverneklasse		Aantal patiënten	Alle cavernes verdwenen	
				na 6 maanden	uiteindelijk
A	I en II	oude caverneuze afwijkingen	16	9 = 56 %	10 = 63 %
		overige caverneuze processen	11	5 = 46 %	5 = 46 %
		totaal	27	14 = 52 %	15 = 56 %
	III	oude caverneuze afwijkingen	27	3 = 11 %	7 = 26 %
		overige caverneuze processen	10	1 = 10 %	2 = 20 %
B, C en D	I en II	oude caverneuze afwijkingen	33	22 = 67 %	24 = 73 %
		overige caverneuze processen	119	104 = 87 %	112 = 94 %
		totaal	152	126 = 83 %	136 = 89 %
	III	oude caverneuze afwijkingen	19	8 = 42 %	15 = 79 %
		overige caverneuze processen	35	18 = 51 %	29 = 83 %
		totaal	54	26 = 48 %	44 = 81 %

TABEL X. OUDERDOM DER AFWIJINGEN EN CAVERNEVERDWIJNING.

In groep A moet men wegens het geringe aantal patiënten zeer voorzichtig zijn met conclusies. De cijfers wekken echter de indruk dat de cavernegenezing hier niet afhankelijk geweest is van de ouderdom der afwijkingen maar wel in sterke mate van de cavernegrootte. In de groepen B, C en D staan de oude afwijkingen na 6 maanden therapie

bij de overige ten achter. De meer verse processen bereiken uiteindelijk in klasse I en II cavernegenezing in een zeer hoog percentage, dat significant verschilt van het percentage bij de oude afwijkingen ($P = 0,02$). In klasse III zijn de verschillen geringer. Deze klasse haalt als geheel na de 6e maand haar achterstand in en de caverneverdwijning in deze periode heeft blijkbaar niets te maken met de ouderdom der afwijkingen. Het aantal patiënten is echter te klein om op deze conclusie te mogen voortbouwen. De algemene indruk van tabel X is, dat de oude caverne en de caverne in een oud ontstekingsgebied tegenwoordig ongeveer dezelfde prognose hebben als de overige cavernes, dat echter de met combinatietherapie behandelde verse, niet zeer uitgebreide caverneuze processen zich gunstig onderscheiden.

De afwijking kan vers of oud zijn, maar voor een bepaalde afwijking kan ook de therapie nieuw of oud zijn. *Heeft de patiënt geruime tijd chemotherapie gehad*, dan bestaat de kans dat zijn bacteriën verminderd gevoelig zijn voor de gebruikte medicamenten. Theoretisch gezien is dit verbonden met een verminderd effect. Men kan echter een gering effect na voortgezette chemotherapie ook anders verklaren. Het zouden patiënten met geringe natuurlijke afweerkrachten kunnen zijn, bij wie een dergelijke voortzetting van therapie nodig is. Bij dergelijke constitutioneel zwakken zou de chemotherapie kunnen helpen om de ergste verschijnselen van bacteriële activiteit te overwinnen, maar voor een grootscheepse vernietiging van de bacteriën, voor de volledige inactivering van het proces zouden de vereiste natuurlijke krachten kunnen ontbreken. De *recidiverende patiënt* kan men vanuit hetzelfde standpunt beschouwen, aannemende, dat de voorafgaande kuur volledig is geweest en toch niet een goede stabilisatie heeft opgeleverd. De Medical Research Council (1955) is dan ook van mening, dat patiënten die vroeger al chemotherapie hebben gehad, moeilijkheden geven bij het bepalen van de waarde der therapeutica. Ze geeft de volgende redenen op:

- 1) deze patiënten zijn een ongunstige groep,
- 2) hun bacteriën kunnen resistent zijn,
- 3) hun proces reageert minder gunstig op de therapie.

De Amerikaanse Veterans Administration maakt eveneens een streng

onderscheid tussen „original treatment” en „retreatment cases”. We hebben nagegaan in hoeverre de invloed van deze factoren duidelijk is bij de caverneverdwijning van onze patiënten. Daartoe zijn ze verdeeld in 4 categorieën (zie tabel XI). Tot de groep „*recidiverende patiënten*” zijn gerekend allen, die

a) voor minstens de derde maal wegens longtuberculose verpleegd werden,

b) binnen 2 jaar na beëindiging van een goede voorafgaande kuur gerecidiveerd waren,

c) tijdens deze kuur, maar vóór instelling van de in dit onderzoek beschreven behandeling al een recidief van hun proces kregen.

Zij, die in de laatste 2 jaren minstens 6 maanden lang chemotherapie ontvingen, zijn niet in bovenstaande groep ondergebracht.

De overige patiënten zijn verdeeld naar de *duur van de onmiddellijk voorafgaande chemotherapeutische behandeling*. Een klein aantal van hen had in vroegere jaren wel enige chemotherapie gehad, maar deze is buiten beschouwing gelaten. De indeling is als volgt:

„Geen of weinig therapie”: tot maximaal 3 weken alleen INH of Sm, of 2 maanden alleen PAS, of 1 maand combinatietherapie;

„1—5 maanden therapie” en

„minstens 6 maanden therapie”. In deze laatste categorie zijn ook opgenomen de recidiverende patiënten, die in de laatste 2 jaren minstens 6 maanden chemotherapie hadden ontvangen.

Volgens de gegevens van tabel XI is de recidiefneiging onder de vroegere therapie geen ongunstige factor geweest voor de caverneverdwijning onder de huidige behandeling. Tevoren toegediende chemotherapie was evenmin van beslissende invloed. De patiënten, die onbehandeld in het sanatorium kwamen, hadden volgens tabel XI nauwelijks meer caverneverdwijning dan zij die een aantal maanden tevoren met tuberculostatica waren behandeld. Hier geldt echter een beperking, die uit de cijfers van deze tabel niet blijkt. Als namelijk *bij de voorafgaande therapie resistentie was ontstaan*, was de prognose wel ongunstiger. Van de patiënten met caverneuze processen, die voor hun opname reeds medicijnen kregen en die in het sanatorium behandeld werden volgens kuur B of C*, bleken bij 6 de bacteriën

* Kuur B, kuur C: zie blz. 203.

Groep	Caverne- klasse		Voorafgaande chemotherapie	Aantal patiënten	Alle cavernes verdwenen	
					na 6 mnd.	uiteindelijk
A	I en II	recidiverende patiënten		6	3	3 = 50 %
		overigen	geen of weinig 1—5 maanden	5	4	3 } 55 %
			meer dan 6 maanden	6 10	2 5	
	III	recidiverende patiënten		8	1	2 = 25 %
		overigen	geen of weinig 1—5 maanden	3	1	1 } 14 %
			meer dan 6 maanden	4 22	0 2	
B, C en D	I en II	recidiverende patiënten		37	31 = 84 %	32 = 87 %
		overigen	geen of weinig 1—5 maanden	80	66 = 83 %	74 = 93 %
			meer dan 6 maanden	27 8	24 = 89 % 5 = 63 %	24 = 89 % 6 = 75 %
	III	recidiverende patiënten		16	10 = 63 %	14 = 88 %
		overigen	geen of weinig 1—5 maanden	35	14 = 40 %	27 = 77 %
			meer dan 6 maanden	2 1	1 1	2 1

TABEL XI. CAVERNEVERDWIJNING IN VERBAND MET DE GEBLEKEN RECIDIËFNEIGING EN DE GEGEVEN CHEMOTHERAPIE IN DE VOORAFGAANDE PERIODEN.
Voor de omschrijving der aanduidingen zie tekst.

verminderd gevoelig voor PAS. Slechts 2 van hen bereikten algehele caverneverdwijning. Tot het moment van het bekend worden der resistentie waren ze met INH en PAS behandeld, wat in zo'n geval praktisch gelijk staat met een behandeling met INH alleen. Bij de indeling der groepen is rekening gehouden met deze resistenties, zodat de genoemde 6 gevallen niet bij groep B of C, maar bij A geplaatst zijn (zie hoofdstuk I).

Bij een zeer groot deel van deze patiënten kon de gevoeligheid der bacteriën bepaald worden. Voor zover controleerbaar bestond er bij de patiënten van groep A aanvankelijk geen resistentie tegen INH, en waren bij de patiënten van de groepen B, C en D de bacteriën aanvankelijk normaal gevoelig voor de gebruikte medicamenten. Op dit laatste zijn 3 uitzonderingen, namelijk 2 gevallen van vrij geringe INH-resistentie in groep C en 1 hoge INH-resistentie in groep D. Bij de eerste 2 patiënten ontstond wel caverneverdwijning, bij de laatste niet. Hoewel bij een aantal patiënten helemaal geen bepaling gedaan kon worden, kan men toch aannemen, dat de factor „resistentie aan het begin van de behandeling” een geringe rol speelt in tabel XI. Het is heel goed mogelijk dat juist hierdoor de resultaten der 4 categorieën zo weinig uiteenlopen.

Als tijdens de behandeling de gevoeligheid voor één der gebruikte medicamenten afneemt, is dit volgens sommigen een gevolg van een onvoldoend reageren van het proces, van een te geringe natuurlijke weerstand van het lichaam (FREERKSEN 1958, zie hoofdstuk IV).

Volgens anderen (CROFTON 1958) is een te lage dosering der medicamenten de hoofdoorzaak. Afgezien van haar oorzaken is echter een eenmaal bestaande resistentie een belangrijke belemmering voor het slagen van de chemotherapie (FREERKSEN idem).

Het verschijnsel resistentie wordt in hoofdstuk IV verder behandeld. Bij het bestuderen van de caverneverdwijning kan de zich ontwikkelende ongevoeligheid der bacteriën evenwel niet buiten beschouwing blijven, omdat ze, afgezien van haar oorzaak, een factor bij het niet verdwijnen kan zijn.

De resistentie tegen het krachtigste medicament (INH) verdient daarbij de meeste aandacht, ook al omdat haar ontstaan het

meest frequent was en bijna altijd aan andere resistenties voorafging. In tabel XII zijn de patiënten in 3 groepen verdeeld. Als criterium heeft daarbij gegolden de *INH-gevoeligheid van hun bacteriën tussen de 3e en 7e maand van de behandeling*. Bleek er in deze periode enige graad van verminderde gevoeligheid te bestaan, dan zijn ze geplaatst bij „resistent”. Zijn er in deze periode nog wel één of meer resistentiebepalingen mogelijk geweest, maar bleken de bacteriën normaal gevoelig, dan zijn de patiënten ingedeeld onder „gevoelig”. Wanneer deze periode geen resistentiegegevens meer opleverde (cultures negatief of de verkregen bacteriën niet meer voort te kweken), dan volgde indeling bij „onbekend”.

Groep	Caverne-klasse	Gevoeligheid t.o.v. INH	Aantal patiënten	Alle cavernes verdwenen	
				na 6 maanden	uiteindelijk
A	I en II	onbekend	11	7 = 64 %	8 = 73 %
		gevoelig	6	3 = 50 %	4 = 67 %
		resistent	10	4 = 40 %	3 = 30 %
	III	totaal	27	14 = 52 %	15 = 56 %
		onbekend	7	2 = 29 %	4 = 57 %
		gevoelig	6	2 = 33 %	3 = 50 %
B, C en D	I en II	resistent	24	0 = 0 %	2 = 8 %
		totaal	37	4 = 11 %	9 = 24 %
	III	onbekend	125	110 = 88 %	116 = 93 %
		gevoelig	18	12 = 67 %	15 = 83 %
		resistent	9	4 = 44 %	5 = 56 %
	I en II	totaal	152	126 = 83 %	136 = 89 %
		onbekend	25	17 = 68 %	22 = 88 %
		gevoelig	25	8 = 32 %	20 = 80 %
	III	resistent	4	1 = 25 %	2 = 50 %
		totaal	54	26 = 48 %	44 = 81 %

TABEL XII. CAVERNEVERDWIJNING (-GENEZING) IN VERBAND MET DE GEVOELIGHEID DER BACTERIËN VOOR INH TUSSEN DE 3e EN DE 7e MAAND DER BEHANDELING.

In groep A is er een duidelijk samengaan van INH-resistentie en niet-verdwijnen van de cavernes. Als men de vroeg negatief geworden patiënten (onbekende gevoeligheid) bij de groep met gevoelige

bacteriën optelt, zijn de verschillen in caverneverdwijning tussen de gevoelige en de resistente groep nog duidelijker. Het moet echter worden betwijfeld of de bacteriën van alle vroeg negatief geworden patiënten normaal gevoelig zijn. Bij enkele recidieven kwam onverwacht een INH-resistente flora voor den dag (zie hoofdstuk VI). Daarom is het juister de onbekende groep apart te houden. Men ziet dan, dat deze groep zich in de hele tabel onderscheidt door snellere cavernegenezing en door het bereiken van hogere genezingspercentages. Het verdwijnen van de bacteriën uit het sputum mag dan niet meer een bewijs zijn voor de caverneverdwijning (zoals bij de spontane genezing, zie NAUTA 1946), het is onder de chemotherapie nog wel een belangrijke aanwijzing voor een gunstige ontwikkeling (zie hoofdstuk III). De groepen met kweekbare bacteriën omvatten in B, C en D slechts kleine aantallen patiënten. Men kan vaststellen, dat de groep met gevoelige bacteriën een bijna even gunstig resultaat boekte als de „onbekende” groep en dat het groepje met INH-resistentie hierbij naar verhouding achterbleef.

Het onderzoek van factoren op hun betekenis voor de cavernegenezing brengt vele moeilijkheden mee. In de eerste plaats komen de *factoren vaak gekoppeld* voor. Een langbestaand proces met een caverne in een geschrompeld longdeel heeft gewoonlijk al blijk gegeven van recidiefneiging. Dikwijls is het reeds met chemotherapie behandeld en herbergt het meervoudig resistente bacteriën. Een dergelijk geval verschilt in vele opzichten van het proces, dat sinds kort is ontstaan.

Door bij de groepsindeling rekening te houden met bestaande resistentie en door de uitgebreid caverneuze processen afzonderlijk te analyseren is getracht enkele belangrijke factoren te ontkoppelen. Het beperkte aantal patiënten stond een verdere verdeling niet toe. Uit de zo geordende gegevens is *geconcludeerd*, dat de cavernegenezing van onze patiënten weinig beïnvloed werd door de ouderdom van caverne en omgevend ontstekingsweefsel, verder dat de groep tot recidief neigende patiënten een even frequente genezing had als de rest en dat voorafgaande chemotherapie de uitkomsten nauwelijks beïnvloedde, mits er geen resistentie was ontstaan. Bacteriologische

gegevens uit de behandelingsperiode bleken van veel meer belang voor de prognose. Het vroegtijdig verdwijnen van de bacteriën uit het sputum was voor de cavernes een zeer gunstig teken, een zich manifesterende INH-resistentie een tamelijk ongunstig verschijnsel. Het is echter niet zeker in hoeverre dit laatste oorzaak of gevolg is van de onvoldoende reactie van het proces (zie hoofdstuk IV).

Enkele hier niet genoemde factoren worden behandeld bij de beschouwingen over het eindresultaat (hoofdstuk V).

DE GENEZING DER AFZONDERLIJKE CAVERNES.

De toestand van de cavernes, *onmiddellijk voor vertrek, operatie of overlijden* der patiënten is weergegeven in tabel XIII. Een uitzondering vormen de 15 gesloten cavernes, die in het sanatorium zijn gerecidiveerd (zie hoofdstuk V). Ze zijn hier beoordeeld naar hun toestand vlak voor het recidief. Omdat de patiënten van de groepen B, C en D kwantitatief overeenkomende resultaten hebben, kan de eindtoestand van hun cavernes gezamenlijk worden vergeleken met de beginttoestand ervan. Van de cavernes van de als zodanig afwijkende groep A is hier alleen de eindtoestand vermeld; de beginttoestand vindt men in tabel II.

Uit tabel XIII blijkt, dat onder gecombineerde chemotherapie de genezingskans voor een *grote caverne* nauwelijks geringer is dan voor een kleine. Wat dit betreft is er een wezenlijk verschil met de spontane genezing, die volgens NAUTA (1946) duidelijk afhankelijk bleek van de cavernegrootte.

De *dikwandige cavernes* zijn de enige groep, die een genezingspercentage van minder dan 90 % bereikt. Ze blijft er zelfs belangrijk onder (72 %) en heeft ook in dit opzicht verwantschap met de „haarden met opheldering” (zie tabel V). De grens tussen deze twee groepen is enigszins kunstmatig, en onder genoemde dikwandige cavernes zullen zich waarschijnlijk wel een aantal verweekte haarden bevinden (zie voor de indeling blz. 28). Een klein litteken vormen ze zelden, in tegenstelling tot de meer dunwandige cavernes, die deze genezingsvorm als hun meest voorkomende eindtoestand hebben.

Eindtoestand der cavernes	Begintoestand der cavernes, groepen B, C en D					Groep A alle cavernes
	GC	MC	KC	DC	Totaal der cavernes	
Stervormig litteken	13 = 32 %	59 = 52 %	93 = 65 %	11 = 28 %	176 = 52 %	42 = 29 %
Klein haardvormig litteken }						
Onduidelijk litteken	11 = 27 %	13 = 12 %	13 = 9 %	3 = 8 %	40 = 12 %	6 = 4 %
Volgelopen caveerne	2 = 5 %	16 = 14 %	7 = 5 %	8 = 21 %	33 = 10 %	8 = 6 %
Litteken met opheldering	4 = 10 %	10 = 9 %	19 = 13 %	6 = 15 %	39 = 12 %	10 = 7 %
Totaal der haardvormige genezingen	30 = 73 %	98 = 87 %	132 = 92 %	28 = 72 %	288 = 85 %	66 = 46 %
Bulla	3 = 7 %	1 = 1 %	4 = 3 %	—	8 = 2 %	3 = 2 %
Sclereuze cyste	4 = 10 %	4 = 4 %	—	—	8 = 2 %	3 = 2 %
Totaal der open genezingen	7 = 17 %	5 = 4 %	4 = 3 %	—	16 = 5 %	6 = 4 %
Caverne van minstens 4,2 cm (GC)	1	—	—	—	1	18
Caverne van 2,2—4 cm (MC)	1	4	1	2	8	32
Caverne van 2 cm of kleiner (KC)	2	5	7	1	15	19
Dikwandige caverne (DC)	—	1	—	8	9	3
Totaal der niet-genezen cavernes	4 = 10 %	10 = 9 %	8 = 6 %	11 = 28 %	33 = 10 %	72 = 50 %
Totaal der cavernes	41 = 100 %	113 = 100 %	144 = 100 %	39 = 100 %	337 = 100 %	144 = 100 %
Tijdelijk Bu of Sc	5 = 12 %	2 = 2 %	3 = 2 %	—	10 = 3 %	1 = 1 %

TABEL XIII. EINDTOESTAND DER CAVERNES IN BETREKKING TOT HUN BEGINTOESTAND.

Voor de gebruikte afkortingen zie blz. 203. Voor de röntgenologische genezingsvormen der cavernes zie blz. 39.

Betrekkelijk vaak was het litteken van een grote caverne *onduidelijk*, althans niet precies aan te wijzen. De kleine afmetingen en de geringe optische dichtheid van het litteken (zie blz. 39) kunnen hiervoor een verklaring zijn, maar vooral ook de snelle genezing. De daarbij in het röntgenbeeld optredende verplaatsingen zijn bij oorspronkelijk grote cavernes het sterkst; ze kunnen de vergelijking van beelden en het herkennen van structuren zeer bemoeilijken.

In de groep der grote cavernes komen ook de meeste *open genezingen* voor, in percentage significant verschillend met het aantal bij de groepen MC en KC ($P < 0,05$). Dit is een bevestiging van de waarnemingen van PUECH e.a. (1959). RENAULT en BERNARD (1957) zowel als PUECH zagen het overgrote deel der open genezingen ontstaan uit grote en middelgrote cavernes. De laatste auteur constateerde verder dat vele bullae op den duur veranderen in een klein litteken. Een dergelijk verschijnsel deed zich tijdens de opname ook bij 7 van onze patiënten voor (zie afb. 1—4). Bij één van hen verdwenen zelfs 4 bullae in de tijd van een halfjaar. Van de 7 bullae en 4 sclereuze cystes, die in de groepen A tot D aldus verdwenen, veranderden 4 in een stervormig of klein haardvormig litteken en 2 in een groter haardvormig litteken, terwijl van 5 de resten niet aanwijsbaar waren. Men zou in dit laatste geval kunnen denken aan het barsten van een bulla, maar dat wordt minder waarschijnlijk door de waarneming, dat het verdwijnen dikwijls werd ingeluid door een verkleining van de bulla, gepaard gaande met verdikking van de wand.

Het dikker worden van de wand, zowel als het groter worden van de holte, ongunstige verschijnselen bij een actieve caverne, zijn in de ontwikkeling van een bulla eerder gunstige tekenen. Het eerste, samen met verkleining, kondigt dikwijls het verdwijnen aan. Het laatste, samen met wandverdunning en afronding van de vorm, is één van de begeleidingsverschijnselen van de totale wandreiniging bij het ontstaan van de bulla. Spontane wisselingen in grootte komen ook tussentijds wel voor, waarbij de breedte van de wand kleiner wordt als de bulla groeit en omgekeerd. Bij onze 33 gevallen van open cavernegenezing (groepen A tot D) zagen we 15 maal de holte groter worden, en wel 13 maal tijdens of kort na het genezingsproces en 2 maal in een latere fase. Dreigende groei van een bulla met verdringingsverschijnselen,

zoals beschreven door CHÈNEBAULT (1954), zijn door ons niet waargenomen.

De patiënten van de groepen B, C en D hadden in totaal 337 cavernes, waaruit zich 26 bullae en sclereuze cystes vormden. Aan het einde van de conservatieve behandeling waren er nog 16 van deze over, dat is 5 % van het totaal der oorspronkelijke cavernes. Twee jaren na het begin van een uitsluitend chemotherapeutische behandeling waren 6,6 % van de door PUECH e.a. (1959) waargenomen cavernes nog als bulla aanwezig. BERNOU en TRICOIRE (1954) vermelden 17,3 % bullae en sclereuze cystes op een aantal van 161 cavernes, die langs chemotherapeutische weg waren genezen. Dergelijke gegevens zijn echter slecht vergelijkbaar, omdat de röntgenologische en bacteriologische normen niet altijd precies zijn vermeld. Ook zullen dergelijke percentages afhankelijk zijn van de aard der behandelde processen, omdat de cavernegrootte een factor is bij het al of niet ontstaan van deze genezingsvorm (zie voor).

In tegenstelling tot de groepen B, C en D was er in *groep A* nog wel een relatie tussen cavernegrootte en cavernegenezing, getuige het volgende lijstje:

42 grote cavernes	36 % genezen,
46 middelgrote cavernes	41 % genezen,
46 kleine cavernes	70 % genezen,
(10 dikwandige cavernes	4 genezen).

Uit tabel XIII blijkt, dat ondanks dit verschil de frequentie van de verschillende littekenvormen in groep A toch ongeveer dezelfde was als in de andere groepen.

Het *aantal genezen cavernes van alle groepen samen* bedroeg 376 en bestond uit:

218 stervormige en kleine haardvormige littekens	(58 %)
46 onduidelijke littekens	(12 %)
41 volgelopen cavernes	(11 %)
49 littekens met opheldering	(13 %)
11 sclereuze cystes	(3 %)
11 bullae	(3 %)

In het verdere verloop bleken niet al deze „littkens” stabiele genezingen te vertegenwoordigen. Afgezien van de verdwijning van sommige bullae en cystes zijn er naderhand in een aantal littkens vormveranderingen en reactiveringen ontstaan. Voor zover dat plaats vond in de opnameperiode is het vermeld in hoofdstuk V. De complicaties en recidieven die zich na het vertrek uit het sanatorium voordeden, zijn in hoofdstuk VI beschreven.

Hoofdstuk III

De uitscheiding van tuberkelbacteriën

Het *bacteriëngehalte van het sputum* is een goede *graadmeter* voor de grootte van cavernes en voor de activiteit van het tuberculeuze proces (BRONKHORST en KRAAN 1949). Daling van de hoeveelheid bacteriën is vaak een aanwijzing voor de mogelijkheid van spontane caverneverdwijning; het negatief geworden sputum is een belangrijke factor in de diagnose „verdwenen cave” (NAUTA 1946).

Door deze uitspraken werd de betekenis van een regelmatig sputum-onderzoek tijdens de behandeling goed gedemonstreerd. Ze steunen echter op waarnemingen uit de jaren vóór het gebruik van de tuberculostatische middelen. Door het toepassen van deze *farmaca, die rechtstreeks op de tuberkelbacterie inwerken* zijn de verhoudingen sterk gewijzigd. De gevolgen, die het bacteriëngehalte van het sputum van deze inwerking ondervindt, zijn in de literatuur op verschillende wijze beoordeeld. Bij actieve processen met grote cavernes kan volgens SNIJDER (1953) de bacteriëndichtheid van het sputum zeer snel afnemen, terwijl de cavernes onveranderd blijven bestaan; wordt de toediening gestaakt, dan neemt de bacteriënuitscheiding weer toe tot een graad, die in overeenstemming is met de pathologisch-anatomische aard van het proces. Deze schrijver vermeldt, dat de zwak positieve sputa van niet-caverneuze processen tijdelijk zelfs negatief kunnen worden en noemt de geschetste werking een „*maskerend*” effect van de medicamenten.

Deze mening heeft zich ongetwijfeld gevormd uit ervaringen met de korte chemotherapeutische kuren, die in die jaren gebruikelijk waren. Een dergelijke ervaring, maar met een andere interpretatie, geeft STRANDGAARD (1955) weer, die zijn patiënten 2 tot 6 maanden behandelde met combinaties van 2 of 3 medicamenten (meest Sm-PAS). Van degenen, die tijdens de therapie negatief waren geworden, werden ongeveer 30 % in de eerstvolgende 6 maanden weer positief, de meesten na 3 tot 4 maanden. STRANDGAARD adviseert niet eerder aan een blijvende negativiteit te geloven, dan wanneer er minstens 3 tot 4 maanden sinds het einde der therapie verlopen zijn. Hij spreekt

echter niet over een maskerend effect der medicijnen, maar beschrijft het verdwijnen en herverschiijnen als een teken van „*voorbijgaande remming der bacteriën*”. Hij brengt hier een ander element in de beschouwing, namelijk de activiteit van de bacteriën in de laesies. Feitelijk maakt hij gebruik van een *hypothese*, die ons zeer belangrijk schijnt en die we als volgt kunnen omschrijven: *in het bacteriëngehalte van het sputum weerspiegelt zich steeds de mate der bacteriënvermeerdering in die gedeelten der afwijkingen, die in open verbinding staan met de bronchi*. De anatomie der afwijkingen blijft in deze hypothese volledig buiten beschouwing, hetgeen een wijziging betekent ten opzichte van de stelling van BRONKHORST en KRAAN.

De chemotherapie tracht genezing van de tuberculose te bereiken door rechtstreekse remming en zo mogelijk vernietiging van de verwekker. Als men de bacteriële activiteit in de open laesies steeds kan aflezen uit de bacteriëndichtheid van het sputum, is dat een belangrijk controlemiddel voor de therapie. In het hele ziekteproces spelen de open laesies immers een grote rol, zowel bij de activiteitsverschijnselen als bij de verbreiding.

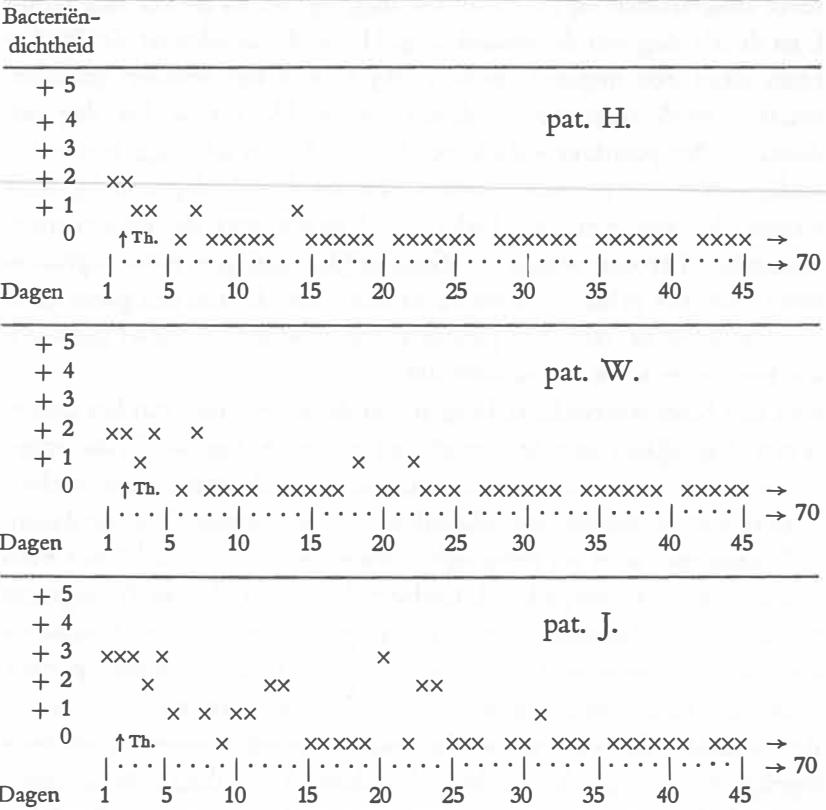
De genoemde hypothese is eigenlijk alleen te bewijzen met herhaalde biopsiën uit een cavernewand. Het bacteriologisch onderzoek van resectiepreparaten geeft een behoorlijke indruk, maar is ten slotte niet meer dan een momentopname per geval. In dit hoofdstuk en hoofdstuk IV zullen echter een aantal indirecte bewijzen naar voren komen, die de hypothese aannemelijk maken. Ze betreffen de mogelijkheid uit de „sputumcurve” voorspellingen te doen over het verdwijnen (genezen) van cavernes en het resistent worden der bacteriën.

HET VERLOOP VAN DE BACTERIËNDICHTHEID VAN HET SPUTUM TIJDENS DE BEHANDELING.

Verschillende auteurs zien in het verloop van de bacteriëndichtheid belangrijke aanwijzingen voor de kans op therapeutisch succes. Een goede controle krijgt men volgens JENSEN e.a. (1954) door wekelijks een sputumpreparaat te maken; voortdurende daling van het aantal bacteriën is een gunstig teken en maakt resistentiebepalingen

in de eerste maanden overbodig. COLLARD e.a. (1953) menen, dat een frequent microscopisch sputumonderzoek belangrijk is voor het *stellen van de prognose*, van meer betekenis zelfs dan het culturele onderzoek en de resistentiebepalingen; ze achten echter een nauwkeurige telmethode vereist.

De uitkomsten van het microscopisch onderzoek zijn wisselvallig, zodat men meer patiënten positief vindt naarmate men vaker onderzoekt (COLLARD). Verschillende factoren kunnen de uitkomsten beïnvloeden, namelijk ten eerste factoren bij het onderzoek, zoals de keuze van de sputumvlok (BRONKHORST en KRAAN), de dikte van het preparaat, de aandacht van degene, die de microscopie verricht;



Figuur 3. DE BACTERIËNDICHTHEID VAN HET SPUTUM VAN DRIE PATIËNTEN IN DE EERSTE 70 DAGEN VAN HUN BEHANDELING. SCHAAAL VOLGENS BRONKHORST.
Th. = begin van de chemotherapie.

ten tweede factoren van het materiaal zelf, namelijk de ongelijkmatige verdeling van de bacteriën en mogelijke spontane wisselingen van het bacteriëngehalte.

Om een indruk te krijgen over *het verloop en de variatiebreedte der uitkomsten*, hebben we bij 3 patiënten dagelijks een Ziehl-Neelsen-preparaat van het sputum gemaakt gedurende de eerste 70 dagen van hun behandeling (fig. 3). Ze werden alle drie opgenomen met een tamelijk uitgebreid vers proces; patiënt H. had een caverne van 2 cm doorsnee, de patiënten W. en J. beiden een caverne van ± 3 cm. Alle drie werden behandeld volgens kuur D*; de therapie ving aan op de 2e dag van de tabel. Geen bacteriën werden meer aangetroffen bij H. na de 14e dag, bij W. na de 22e dag en bij J. na de 31e dag van de behandeling. H. en W. hadden na de 7e dag bijna altijd een negatief sputum. Bij J. was het verloop grilliger, waarbij op de negatieve uitslagen van de 15e tot de 19e dag een drietal matig positieve volgde op de 20e, 23e en 24e dag. Een enkel onderzoek in de periode tussen de 15e en de 32e dag zou bij deze patiënt dus een zeer onvolledig beeld geven van de bacteriënuitscheiding. Tevoren waren de afzonderlijke uitslagen meer representatief voor het geheel geweest en na deze periode trad een grote mate van stabiliteit in. Alle drie patiënten zijn trouwens negatief gebleven tot hun vertrek uit het sanatorium.

Om een beter overzicht te krijgen van de actieve fase van het proces is een dergelijke controle verricht bij patiënt S. (fig. 4—7), die opgenomen werd met een verse caverne van 6 cm doorsnee in de rechter onderkwab en talrijke strooihaarden in beide longen. Van de datum „17 augustus” af is hij behandeld volgens kuur D, waarbij het PAS intraveneus werd toegediend. Gedurende de periode van 16 augustus tot 2 januari daaraanvolgend is het *sputum dagelijks op 3 manieren bacteriologisch onderzocht*. Het microscopisch gedeelte werd op twee manieren uitgevoerd, namelijk volgens BRONKHORST en volgens de methode, die veel in het buitenland wordt toegepast, als men tegelijk microscopisch en cultureel onderzoek wil doen. Bij de eerste methode brengt men een verdacht sputumvlokje op het objectglas,

*) Kuur D: zie blz. 203

bij de laatste maakt men een preparaat van het sediment van het (met loog) gehomogeniseerde sputum, dat klaar is om geënt te worden op de kweekbodem. De 3e bewerking van het materiaal was de kweekproef.

Het verloop van de uitkomsten is tamelijk grillig, met toch een kenmerkend beeld voor de afzonderlijke perioden, zodat de fig. 4, 5 en 6 sterk van elkaar verschillen. Men kan de perioden als volgt karakteriseren. In de 1e maand wijzen alle waarnemingen op een hoog bacteriëngehalte van het sputum. Het sediment bevat dan in de regel meer bacteriën dan het vlokje (12 maal was het sediment +5 volgens de schaal BRONKHORST, de uitgekozen vlok slechts 3 maal). De resultaten van de bijbehorende kweekproeven zijn ++ of +. Ongeveer van 15 september af wordt het aantal kolonies op de kweekbuizen kleiner.

Terwijl in fig. 4 de cijfers voor de microscopische positiviteit schommelen tussen +5 en +2, variëren ze in de periode van fig. 5 tussen +3 en negatief. In de 33 onderzoeksdagen van dit tijdvak is het vlokje 16 maal negatief, het sediment 8 maal en de kweek slechts 2 maal. De kweekbaarheid van de bacteriën lijkt dus nog goed. Wel is het aantal kolonies, dat thans opkomt, klein. Slechts 7 maal is het meer dan 50 (bijna altijd gepaard gaande met een sputum-sediment dat microscopisch minstens +3 is), 23 maal is het aantal per buis hoogstens 50, waarvan 15 maal zelfs minder dan 20. Bij de groei van hoogstens 50 kolonies was in deze periode het sputum-sediment +2, +1 of negatief.

Na 3 november (fig. 6), of wel $2\frac{1}{2}$ maand na het begin van de behandeling, zijn er in het sediment microscopisch geen bacteriën meer gevonden. Het uitgezochte vlokje was echter nog op 4 dagen positief en de kweek op 3 andere dagen. Deze positieve bevindingen in een uitgezocht vlokje naast negatieve in het sediment zijn opmerkelijk. Ongelijkmatige verdeling van schaars aanwezige bacteriën kan dit verschijnsel verklaren, maar ook moet men denken aan het feit, dat het bacteriëngehalte van het met loog behandelde sputum afhankelijk is van de hoeveelheid bronchussecreet, die het product der tuberculeuze laesies verdunt.

Samenvattend kan men zeggen, dat bij deze ernstige patiënt het

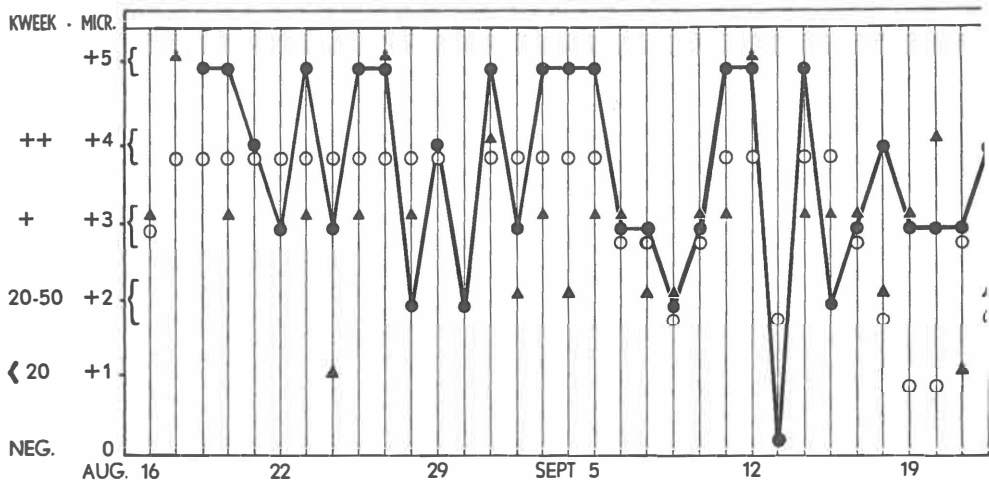


Fig. 4

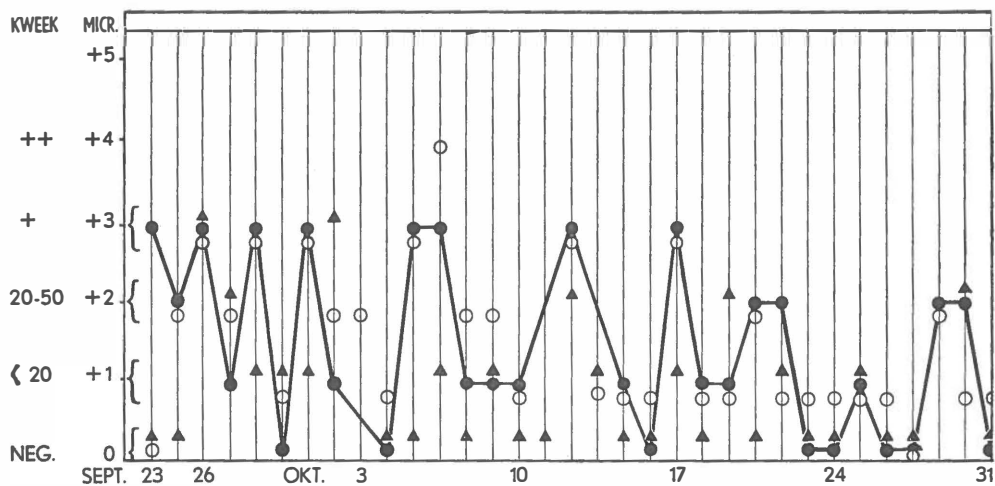


Fig. 5

Figuur 4—7. DE BACTERIËNDICHTHEID VAN HET SPUTUM VAN PATIËNT S., DAGELIJKS OP DRIE MANIEREN BEPAALD GEDURENDE DE EERSTE 4½ MAAND VAN DE BEHANDELING

- : bacteriëngehalte (microscopisch) van het sediment, verkregen door centrifuger van het met loog gehomogeniseerde sputum
- ▲ : bacteriëngehalte van een uitgezochte sputumvlok
- : resultaat van de kweekproef van het sputum, waarbij de aanduidingen in de linkse verticale kolom hier de volgende betekenis hebben:
 - ++ zware aaneengesloten groei
 - + groei van afzonderlijke kolonies, van ontelbaar tot minimaal 50
 - 20—50 } het aantal kolonies per buis
 - < 20 }
 - neg. geen groei

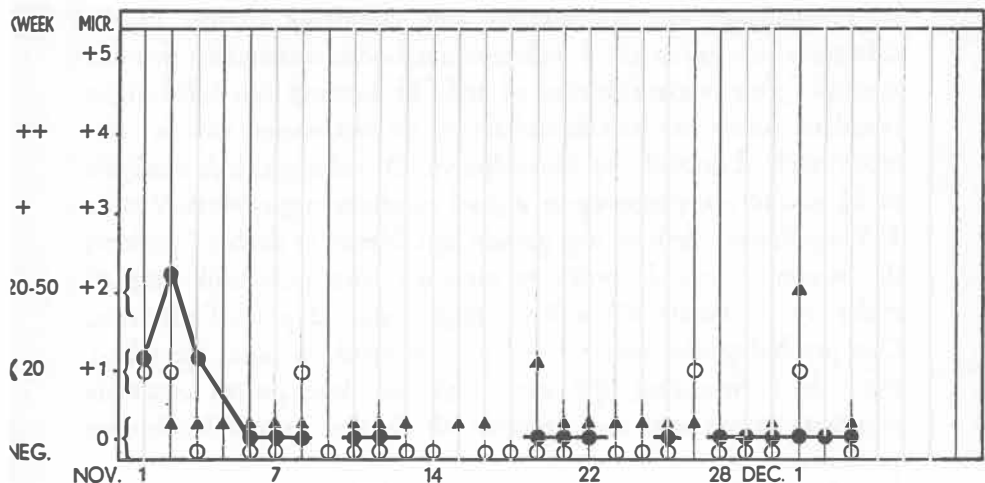


Fig. 6

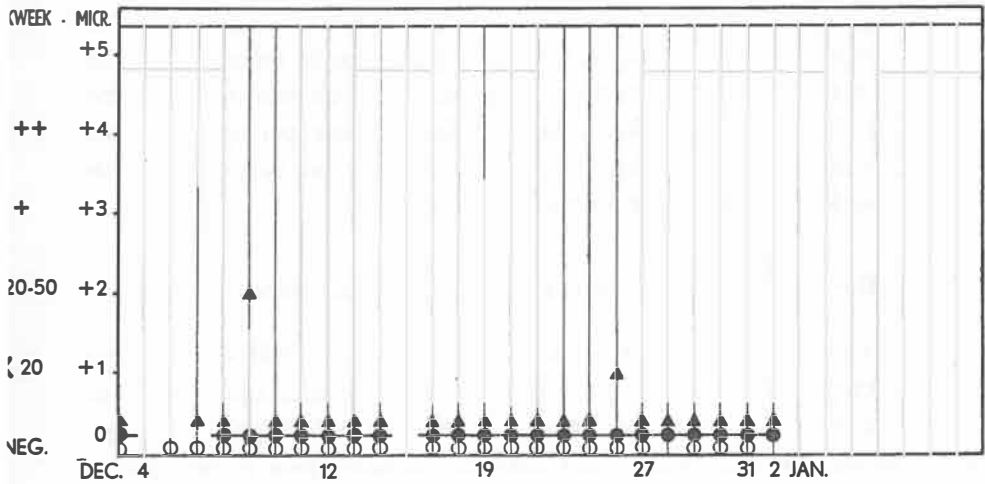


Fig. 7

bacteriëngehalte van het sputum zeer geleidelijk daalde. In die dalingsperiode gaven alle 3 onderzoeksmethoden uitkomsten met een tamelijk grote variatiebreedte te zien. Er bestond een behoorlijke correlatie tussen het kweekresultaat en de uitkomsten van het microscopisch onderzoek van het sediment. De dalingsperiode eindigde na $2\frac{1}{2}$ maand vrij plotseling in vrijwel constante negativiteit. Van de 115 bepalingen, die toen nog gedaan zijn, bleken er slechts 7 positief; de frequentie van de positieve uitslagen nam geleidelijk nog af, zodat op de laatste 67 onderzoeken maar 2 positief uitvielen. Om psychologische redenen moest de controle worden beëindigd, maar de verwachting lijkt gewettigd, dat deze patiënt eenzelfde constante negativiteit zou bereiken als de drie vooraf beschreven patiënten.

Eén feit verdient nog de aandacht, namelijk, dat bij deze patiënt de kweekproeven negatief gaan uitvallen ongeveer tegelijk met het negatief worden van de microscopische preparaten. De algemene ervaring is eigenlijk, dat men een zeer gering aantal tuberkelbacteriën in het sputum beter cultureel dan microscopisch kan opsporen (zie bijv. Vos 1947). Hier kan echter een factor in het spel zijn, die bij de chemotherapie veelvuldig is gesignaleerd, namelijk een verminderde kweekbaarheid van de bacteriën.

INH-THERAPIE EN DE KWEEKBAARHEID DER BACTERIËN.

Volgens een aantal auteurs komt het tijdens een INH-behandeling dikwijls voor, dat de sputa microscopisch positief zijn, terwijl de bacteriën *zich niet laten kweken*. MEISSNER (1956/57) heeft aangetoond, dat het effect veroorzaakt kan worden door in het sputum uitgescheiden INH (zie blz. 17), maar dat er tevens echte „Kulturversager” bestaan, die ook na langdurig staken van de therapie hun groeistoornis behouden. Het bleek haar bovendien, dat deze laatste toestand niet op te heffen was, wanneer INH-antagonisten aan het sputum werden toegevoegd.

COLLARD e.a. (1953) onderzochten een groot aantal sputa zowel microscopisch als cultureel. Wanneer de patiënten geen chemotherapie ontvingen, bleken van de microscopisch positieve sputa

91 % ook cultureel positief. Tijdens de behandeling daalde dit percentage tot 73 %. Dit verschijnsel betrof maar een deel der patiënten, want er bleef daarnaast ook een groep microscopisch negatief en cultureel positief. Als geheel gold echter dat „in the patients on treatment, microscopy alone was more sensitive than culture alone in detecting tubercle bacilli in the sputum”. Het verschijnsel van de positieve preparaten met negatieve kweken ontstond meest na een behandeling van 6 tot 8 weken en hield enige weken aan. Hierna werden deze patiënten of geheel negatief, of ze vertoonden een duidelijk recidief en werden volgens beide onderzoekmethoden weer positief.

WIER e.a. (1955) stelden vast, dat het verschijnsel der onkweekbaarheid zich ook voordeed bij patiënten die met Sm en PAS werden behandeld. Bij 15 % van allen, die chemotherapie ontvingen, kwam het vaker dan eens voor. Met betrekking tot de vraag of *deze bacteriën levend of dood zijn* merkt MIDDLEBROOK (1955) op, dat onder speciale voorzorgen deze bacteriën zeer vaak wel kweekbaar zijn. Daarbij maakt hij een uitzondering voor de gevallen waarbij tussen de 30e en de 90e dag van de behandeling het aantal micro-organismen microscopisch en cultureel snel daalt. Als het beste middel om de andere „weigeraars” (Kulturversager) te doen groeien, noemt hij het kweken in een atmosfeer met 2 tot 5 % CO₂. In een vroeger geschreven artikel van MIDDLEBROOK e.a. (1954) blijkt, dat de door INH ontstane beschadigingen en deficiënties van de bacteriën ingrijpend zijn en niet alle identiek, zodat zeer omvangrijke voorzorgen bij de kweekproef genomen moeten worden. Het moeilijkst zijn de tegen INH resistente bacteriën. STONEBRINK (1957) geeft de volgende opsomming van stoffen, die de groei van deze bacteriën kunnen verbeteren: haemine, ferri-ammoniumcitraat, serum-albumine, haemoglobine, katalase en alpha-ketozuren. Door één van deze laatste stoffen, namelijk pyrodruivenzuur, aan de voedingsbodem toe te voegen, verkrijgt hij duidelijk betere groei en meer positieve kweken.

Volgens MIDDLEBROOK (1955) kan onkweekbaarheid dus een begeleidend verschijnsel zijn van een snel afnemende bacteriënuitscheiding; deze bacteriën blijken zwaar beschadigd en zouden dood kunnen zijn.

In andere gevallen zijn ze volgens hem beslist niet dood, alleen maar deficiënt. Dergelijke micro-organismen kunnen langdurig in het sputum van een bepaalde patiënt voorkomen. Eén van zijn patiënten had 24 malen achtereen een microscopisch positief en cultureel negatief sputum. In een atmosfeer van CO₂ waren deze bacteriën echter steeds kweekbaar.

Tabel XIV geeft weer in welke frequentie het verschijnsel der *onkweekbaarheid bij de patiënten van ons onderzoek* voorkwam.

Klasse	Aantal oorspronkelijk positieve patiënten	Patiënten, wier bacteriën minstens 2 maanden onkweekbaar waren					
		Duur der onkweekbaarheid (maanden)					Totaal
		2	3	4	5	6 of meer	
A	88	5	2	—	1	1	9
B	86	4	1	1	—	1	7
C	114	4	1	1	1	—	7
D	98	6	4	2	—	1	13
Totaal	386	19	8	4	2	3	36

TABEL XIV. PATIËNTEN MET MICROSCOPISCH POSITIEF EN CULTUREEL NEGATIEF SPUTUM

In bijna 10 % der gevallen waren dus minstens 2 maanden de microscopische preparaten positief en de cultures negatief. (Voor de frequentie van het sputumonderzoek zie hoofdstuk I). Dikwijls deed het verschijnsel zich in opeenvolgende maanden voor, maar niet altijd. De langste perioden waren 11 maanden en 9 maanden. In dit laatste geval waren er tussen de vele negatieve cultures 2 proeven wel gegroeid, maar bij overenting bleken de bacteriën zo weinig levenskrachtig, dat de resistentiebepalingen mislukten.

Bij deze 36 patiënten waren de bacteriën vóór en in het begin van de behandeling normaal kweekbaar geweest. De onkweekbaarheid verscheen na een therapieduur van gemiddeld 3 maanden, individueel variërend tussen 1 en 6 maanden. Verreweg de meesten werden in deze tijd voortdurend met INH behandeld. In de periode der negatieve kweken was het bacteriëngehalte zelden hoger dan +2 volgens de schaal Bronkhorst. Bij een aantal dezer patiënten kwamen tussentijds of naderhand weer positieve cultures voor. Hiervan groeiden de bacteriën soms zo slecht, dat alle resistentiebepalingen mislukten.

In bepaalde gevallen is de verdere ontwikkeling niet afgewacht en is de patiënt in deze fase geopereerd. Tabel XV geeft een overzicht van de verdere bacteriologische waarnemingen bij deze hele groep.

Therapiegroep	Totaal aantal patiënten met onkweekbare bacteriën	Bacteriën later weer kweekbaar		Blijvende onkweekbaarheid (of resistentiebepalingen onmogelijk)
		INH-gevoelig	INH-resistent	
A	9	0	7	2
B	7	1	2	4
C	7	1	—	6
D	13	1	—	12
Totaal	36	3	9	24
Met alleen chemoth. negatief geworden	20	2	1	16

TABEL XV. DE VERDERE BACTERIOLOGISCHE ONTWIKKELING BIJ PATIËNTEN, DIE MINSTENS 2 MAANDEN ONKWEKBARE BACTERIËN IN HET SPUTUM HADDEN

Uit de tabel kan men aflezen, dat de onkweekbaarheid niet gebonden is aan resistentie tegen INH, een conclusie die men ook bij HEDVALL (1955) aantreft.

In 16 van de 36 gevallen volgde op deze fase meteen een blijvende negativiteit. Dit kwam het meeste voor in de groepen C en D. Langzamerhand is ons gebleken, dat het tuberculostaticum pyrazinamide een werkzaam medicament is in de beschreven situatie, ook als die optreedt na langdurige INH-therapie. Dikwijls kan men hiermee de micro-organismen blijvend uit het sputum verdrijven, vaak binnen de tijd van een maand (VAN DIJK en KRAAN 1960).

De betekenis van het microscopisch sputumonderzoek tijdens de behandeling is uit het bovenstaande voldoende gebleken. Ter nadere illustrering kan nog dienen een klein overzicht over de wijze van negatief worden van 226 patiënten uit dit onderzoek, die met gecombineerde chemotherapie werden behandeld. Het microscopisch en cultureel negatief worden geschiedde bij 19 % van hen in dezelfde maand. Bij 57 % ging de microscopische negativiteit minstens een maand aan de culturele vooraf. De overige 24 % werden eerst cultureel negatief, en minstens een maand later volgde de microscopische

negativiteit. Met de krachtige chemotherapie van kuur D werd dit cijfer zelfs 41 %.

Uit het dagelijkse sputumonderzoek is wel duidelijk geworden, dat de uitkomsten bij eenzelfde patiënt tamelijk sterk variëren. Het is dus mogelijk, dat bovenstaande percentages bij een frequenter onderzoek anders kunnen uitvallen. Controleert men echter het sputum niet vaker dan 2 maal per maand, dan zal men er bij toepassing van gecombineerde INH-therapie rekening mee moeten houden, dat *minstens 25 % der patiënten eerder cultureel dan microscopisch negatief wordt.*

Of de onkweekbare bacteriën levend of dood zijn, lijkt voor het therapeutisch handelen betrekkelijk onbelangrijk. Hun aanwezigheid in het sputum wijst op een open contact van het inwendige van een tuberculeuze haard met de buitenwereld, een ongunstige situatie voor de toekomst van de patiënt en ook voor zijn omgeving, omdat men niet verzekerd is van een blijvende beschadiging der bacteriën. Het onvermogen om op de gebruikelijke voedingsbodems te groeien is niet het enige bewijs voor de *beschadiging, die INH aan de micro-organismen toebrengt.* Er zijn ook veranderingen van de vorm, de kleurbaarheid en de stofwisseling beschreven (zie MEISSNER 1956/57). De bacteriën, die men tijdens de INH-behandeling nog aantreft, hebben volgens deze auteur in het algemeen een geringe vitaliteit. Het is aannemelijk, dat een langdurige inwerking van het medicament kan leiden tot hun afsterven. Hiervoor pleiten bij voorbeeld de uitkomsten van in vitro uitgevoerde proeven van KOCH-WESER e.a. (1955).

In vivo is dit afsterven moeilijk te beoordelen (MULDER-DE JONG 1960). Na langdurige chemotherapie treft men in een deel der gereseceerde laesies nog wel kweekbare bacteriën aan. Soms blijken deze resistent tegen de gebruikte middelen en dit kan een verklaring zijn voor hun blijvende aanwezigheid. Hoe langer de chemotherapie is voortgezet, hoe geringer in het algemeen de kans is, dat er nog kweekbare micro-organismen zijn, hetgeen zou kunnen pleiten voor een langzaam afsterven onder invloed der medicamenten. Dierproeven (MAC DERMOTT 1958) hebben echter aangetoond, dat zich in het lichaam bacteriën kunnen handhaven, sensibel of resistent, die blijven voort-

bestaan op een blijkbaar verlaagd stofwisselingsniveau, de zogenaamde „persisters”. Door hun lage metabolisme zijn ze onttrokken aan de invloed van de chemotherapeutica, maar hun inertie behoeft niet altijddurend te zijn en wanneer ze na het einde van de behandeling door de een of andere oorzaak tot activiteit komen, zal het proces recidiveren. Het is duidelijk, dat deze persisters de beoordeling van het effect der chemotherapie zeer bemoeilijken.

Het voortbestaan der micro-organismen kan bovendien nog door andere factoren bepaald worden. Volgens CANETTI (1958a) is het waarschijnlijk, dat plaatselijke milieufactoren in harde kaashaarden het verdwijnen der bacteriën in deze laesies krachtig bevorderen. MEISSNER (1956/57) vermeldt verder nog, dat het niet uitgemaakt is, in hoeverre de natuurlijke en de verworven immuniteit behulpzaam zijn bij het vernietigingsproces.

Uit het voorgaande blijkt wel, dat onder een chemotherapeutische behandeling de toestand der bacteriën in de laesies zeer verschillend kan zijn. Als men deze bacteriologische toestand der afwijkingen uit de sputumgegevens wil beoordelen, is er nog een andere complicerende factor, namelijk de *verbinding tussen laesie en bronchus*. Hoe ruimer deze verbinding blijft, hoe duidelijker het bacteriëngehalte van het sputum een afspiegeling zal zijn van de bacteriële activiteit in de laesie. De evolutie in afwijkingen met een ruime bronchusverbinding, zoals cavernes, is daarom uit het sputum goed af te lezen; dit is door de onderzoeken aan resectiepreparaten wel bevestigd (MULDER-DE JONG). De situatie in laesies, waarvan het inwendige slechts in gering of wisselend contact met een bronchus staat, zoals kaashaarden, verraadt zich veel minder duidelijk in het sputum. Theoretisch gezien kan sputumconversie dus op 2 wijzen ontstaan, namelijk door een bacteriële of door een anatomische oorzaak. De eerste oorzaak heeft in principe twee varianten, de bacteriën zijn namelijk òf vernietigd, òf ze hebben hun delingsactiviteit gestaakt. Ook de tweede oorzaak heeft varianten: de anatomische afsluiting kan volledig of onvolledig zijn (zie hoofdstuk II), ze kan uit fibreus bindweefsel, maar ook uit ontstekingsweefsel bestaan. In feite zullen dikwijls beide oorzaken de conversie gezamenlijk tot stand brengen.

HERNIEUWDE BACTERIËNUITSCHIEDING NA EEN PERIODE VAN NEGATIVITEIT.

De *sputumconversie* is door NAUTA (1946) beschreven als een belangrijk kenteken van genezing. In de eerste jaren der chemotherapie sprak men wel van „maskerende effecten” (bijv. SNIJDER 1953), maar volgens verschillende clinici (CROFTON 1958, BERG 1958b) heeft de conversie een grote betekenis behouden, ook als haar ontstaan door tuberculostatica is geforceerd. Om de *waarde van het symptoom* vast te stellen is een onderzoek nodig naar de stabiliteit van de conversie en naar de omstandigheden van hernieuwde bacteriënuitscheiding. Ook is het belangrijk om na te gaan, in hoeverre het negatief worden samengaat met röntgenologische tekenen van genezing.

De *stabiliteit* hebben we in de eerste plaats onderzocht bij die patiënten, die aanvankelijk positief waren en bij wie in de 3e en 4e maand van hun behandeling microscopisch en cultureel geen tuberkelbacteriën werden gevonden. Positief en negatief hebben hierbij niet alleen betrekking op het sputum, maar ook op de nuchtere maaginhoud, met deze beperking, dat van dit laatste materiaal geen microscopisch onderzoek gedaan is. De meerderheid dezer patiënten ontving zowel in de 3e als in de 4e maand voortdurend chemotherapie; in de groepen A en B echter werd meestal in de loop van de 4e maand de therapie gestaakt (zie hoofdstuk I).

Van de 386 aanvankelijk positieve patiënten zijn er 276 *in de 3e en 4e maand negatief*, doch bij 52 hiervan (of 19 %) worden in het verdere verloop van de conservatieve behandeling weer bacteriën aangetoond in sputum of maaginhoud (zie Tabel XVI). Dit verdere verloop bedraagt bij hen, die het sanatorium zonder operatie verlaten, gemiddeld 15 maanden en bij de overigen 5 à 6 maanden. In groep A is de stabiliteit het geringst, want 50 % krijgt een bacterieel recidief, in B en D is het ongeveer gelijk (± 20 %) en C valt op met slechts 6 % hernieuwd positieven.

De therapiegroepen verschillen niet alleen wat betreft de frequentie maar ook wat betreft de aard van het verschijnsel. Dit wordt duidelijker als men de gevallen indeelt naar het moment van herverschijsning der bacteriën („tijdens” of „na” de periode van chemotherapie),

Therapie- groep	Patiënten, die in de 3e en 4e maand nega- tief waren. Totaal	Sputum of maaginhoud weer positief geworden									Aantal patiënten (a+b+c)
		tijdens voortgaande chemotherapie					na staken van de chemotherapie (c)				
		meermalen achtereen (a)	een enkele maal, daarna negatief (b)			blijvend periode	Aantal pat.	Met Röntg.- recidief	In deze periode		
			Aantal pat.	Met Röntg.- recidief	In deze Cu. pos.				In deze periode INH-res.	In deze periode Cu. pos.	
A	38	3	5	—	1	1	11	7	7	1	19
B	67	1	1	—	1	—	12	7	8	—	14
C	104	—	1	—	1	—	5	3	2	—	6
D	67	—	8	2	1	1	5	2	—	—	13
Totaal	276	4	15	2	4	2	33	19	17	1	52
Spoedig geopereerd		1	—				9				10
Met chemotherapie weer negatief geworden		1	15				20				36
Chemotherapie zonder effect		2	—				2				4
Spontaan weer negatief geworden		—	—				2				2
Na toepassing van conser- vatieve behandeling nog geopereerd		3	4				5				12

TABEL XVI. DE PATIËNTEN, DIE IN DE 3e EN 4e MAAND VAN DE BEHANDELING NEGATIEF WAREN EN DE BACTERIOLOGISCHE WAARNEMINGEN

TIJDENS HUN VERDERE CONSERVATIEVE BEHANDELING

Röntg.-recidief = recidief op de röntgenfoto

Cu. pos. = cultuur positief

INH-res. = bacteriën resistent tegen INH

en de eerste van deze categorieën nog weer verdeelt naar het feit, of de bacteriën herhaaldelijk of slechts een enkele keer zijn geconstateerd. Een *herverschijning met herhaalde positiviteit tijdens de voortgaande chemotherapie* (categorie a) komt alleen in de groepen A en B voor, en ook hier tamelijk zelden. De conservatieve behandeling dreigt in deze gevallen te mislukken, wat ook blijkt uit het feit, dat met medicamenten slechts één van de vier patiënten weer negatief wordt. Eén van hen heeft nog INH-gevoelige bacteriën, bij twee anderen blijken ze resistent. Bij alle vier moet tenslotte operatieve therapie worden toegepast.

In totaal zijn er 14 gevallen waargenomen, die *tijdens de verdere chemotherapie nog éénmaal een positief sputum* hadden, benevens 1 geval met 2 positieve bevindingen (categorie b). Van deze 15 waren 11 alleen microscopisch positief en 3 alleen cultureel. Het Ziehl-Neelsen preparaat bevatte weinig bacteriën, namelijk in 11 gevallen +1 volgens de schaal Bronkhorst, in 1 geval +2. Na het staken van de chemotherapie zijn de sputa van alle 15 patiënten negatief gebleven. Elf van hen hebben we op dit punt langdurig kunnen waarnemen, omdat hun proces niet operatief is behandeld. De hele situatie met de zeldenaantoonbare, schaarse en slecht kweekbare micro-organismen doet denken aan die van de fig. 6 en 7. Bij patiënt S. (zie blz. 67) was echter geen periode met negatief sputum voorafgegaan. Dit behoeft niet een essentieel punt te zijn, want het is mogelijk dat de 15 patiënten in de tussenliggende tijd wel bacteriën hebben uitgescheiden, maar dat dit toevallig niet gebeurde op de dagen van het routine-sputumonderzoek. De geringe frequenties van bacteriënuitscheiding en sputumonderzoek kunnen dan een schijnbaar recidief veroorzaken.

De andere mogelijkheid is, dat het toch reactiveringen zijn van beperkte omvang en lichte graad. Men kan denken aan het tijdelijk opengaan van een (onvolkomen) bronchusafsluiting of aan een beperkte verweking van een kaashaard met uitstoting van het materiaal. De gebrekkige bronchusafsluiting van volgelopen cavernes (AUERBACH 1955) en de niet verklaarbare en slecht bedwingbare verwekingsneiging van kaashaarden (CANETTI 1954) zijn bekende zwakke punten. Slechts 2 maal waren er röntgenologische tekenen van activiteit,

maar dat zegt hier weinig, want geringe anatomische veranderingen behoeven het fotografische beeld niet te wijzigen. Voor een activering in het proces pleit wel het feit, dat aan de herverschijsning der bacteriën soms zoveel maanden met negatief sputum voorafgingen (in enkele gevallen van groep D 8 en 9 maanden).

De herverschijsning van bacteriën was een reden om de chemotherapie enkele maanden langer voort te zetten. De kwestie van langzame genezing of reactivering bleek van ondergeschikt belang te zijn voor het verdere ziektebeloop, want dat is bij deze 15 ongestoord geweest, ook bij de 2 patiënten met tegen INH resistente bacteriën. Na hun vertrek uit het sanatorium zijn 2 patiënten van groep A gerecidiveerd, waardoor het betreffende recidiefpercentage (13 %) van dit groepje iets hoger ligt dan het gemiddelde van dit onderzoek (8 %).

Het *weer positief worden na staken van de chemotherapie* (c) gaf een heel ander beeld. In de helft van de gevallen waren de bacteriën kweekbaar en bij 8 patiënten was het Ziehl-Neelsen preparaat +3 of meer. Van 15 patiënten kon de gevoeligheid der bacteriën bepaald worden en slechts 1 bleek resistent tegen INH te zijn. Negentien maal werd een gelijktijdige röntgenologische activiteit vastgesteld, namelijk 4 maal het weer open gaan van een caverne, 5 maal een duidelijke vergroting van een caverne, die eerst belangrijk verkleind was, 6 maal een vergroting van de opheldering in een haard en 4 maal alleen maar vergroting van een haard. Veel meer dan de categorie b) maken deze gevallen de indruk van een *reactivering*, die bevorderd is door te vroeg staken van de behandeling.

Voor het begrip reactivering pleiten vooral de röntgenologische verschijnselen. Daarnaast wijzen bepaalde punten op de invloed van een te korte behandeling. De gevallen van categorie c) zijn namelijk het meest frequent in groep A, daarna in groep B en in deze groepen zijn ze ook het meest typisch, met röntgenologische verschijnselen en positieve kweekproeven; in groep D zijn de tekenen van activiteit veel geringer. Hierin weerspiegelt zich niet alleen de intensiteit van de therapie, maar vooral ook de duur; de patiënten van A en B waren tevoren gemiddeld 4 en die van C en D 9 maanden medicamenteus behandeld.

Van de 22 gevallen, bij wie de chemotherapie onmiddellijk hervat werd, werden 20 weer negatief, bijna alle in zeer korte tijd en blijvend. De onvoldoende stabilisatie, die tot het recidief aanleiding gaf, was dus niet zonder meer veroorzaakt door uitputting van de werkingskracht der medicamenten, althans bij de herbehandeling bleek daar niets van. In dezelfde richting wijst de normale gevoeligheid voor INH, die zelfs aanwezig was bij 5 van de 6 gevallen, die alleen met dit middel waren behandeld. Voor een uitputting van de werking der medicamenten pleiten eerder de waarnemingen in categorie a), namelijk de geringe resultaten van verdere chemotherapie en de resistenties.

Categorie c) is eigenlijk de enige groep in ons onderzoek, die de gedachte zou kunnen oproepen aan een „maskerend effect” der medicamenten (zie blz. 63). De hernieuwde positiviteit zou dan de reële toestand zijn en de tussenliggende fase slechts schijn. Het gelijktijdig verslechteren van het röntgenbeeld (na voorafgaande verbetering) is een sterk argument daartegen, evenals het feit, dat na langdurige ononderbroken chemotherapie hernieuwde positiviteit belangrijk zeldzamer voorkomt dan na korte behandeling. Men zou nog kunnen denken, dat de bacteriën na een lange therapie meer tijd nodig hebben om in het sputum te verschijnen, doch daar blijkt tot nu toe niets van. De negativiteit die met steun der medicamenten bereikt is, blijkt in de grote meerderheid der gevallen zeer reëel te zijn en handhaaft zich gewoonlijk ook als de patiënt het sanatorium heeft verlaten. Het verdwijnen en herverschuinen der bacteriën bij de kort behandelde patiënten is dan ook veel beter te verklaren als uiting van een onvolkomen en voorbijgaande remming (STRANDGAARD 1955). Een langdurige therapie zal de bacteriën dusdanig beschadigen, dat de kans op herleving, dus op hernieuwde positiviteit gering wordt en wanneer ze toch weer verschijnen blijkt deze beschadiging dikwijls uit de onkweekbaarheid.

Algemeen is de gedachte aanvaard, dat de rechtstreekse bestrijding der bacteriën belangrijk bijdraagt tot de genezing van tuberculose. Een aantal auteurs (MEISSNER 1956/57, BERNARD e.a. 1959b, VÉLAN e.a. 1957, WILLIAMSON 1959) is, evenals wij, van mening, dat de duur der

behandeling grote invloed heeft op het uiteindelijke resultaat. Sommige onderzoekers geven in dezen blijk van zeer hoge verwachtingen. CROFTON (1958) bij voorbeeld drukt zich als volgt uit: „Durch die Anwendung geeigneter Kombinationen von Tuberkulostatica für die Dauer von 1-2 Jahren ist es heute möglich, auf einen 100 %-igen Erfolg in der Behandlung der Lungentuberkulose abzu zielen”.

Tot nu toe is buiten beschouwing gebleven, dat er individuele (anatomische, constitutionele) factoren kunnen bestaan, die een her-verschijning van de bacteriën bevorderen. Een onderzoek naar deze factoren is beschreven in de hoofdstukken V en VI voor respectievelijk de recidieven in en buiten het sanatorium.

Het gemeenschappelijke kenmerk van de patiënten van tabel XVI is het negatieve sputum in de 3e en 4e maand van de behandeling. Daarnaast bestaat er de groep, die in deze maanden bacteriën bleef uitscheiden. Op de punten van remming der bacteriën en afsluiting van laesies waren de laatste blijkbaar minder ver gevorderd dan de eerste. Uit het verdere verloop is gebleken, dat resistent worden der bacteriën en mislukking der conservatieve behandeling in eerstgenoemde groep zelden voorkwam, in de laatste groep echter veel frequenter. Het verband tussen bacteriëngehalte van het sputum en resistentie wordt nader geanalyseerd in hoofdstuk IV.

DE BACTERIËNUITSCHIEDING EN DE VERANDERINGEN IN HET BEELD DER CAVERNES.

Bij de spontane cavernegenezing geldt het bacteriëngehalte van het sputum als een graadmeter voor de intensiteit van de ontsteking in de cavernewand (BRONKHORST 1928); volgens NAUTA (1946) gaan de veranderingen in cavernegrootte en bacteriëngehalte vaak parallel. De chemotherapie doet echter een rechtstreekse aanval op de delingsactiviteit der bacteriën, wat de *relatie tussen cavernegrootte en bacteriënuitscheiding* zou kunnen verstoren. Weinig stoornis zou deze relatie ondervinden als ten eerste de bacteriëndichtheid van het sputum voortdurend uitdrukking was van de mate van hun vermeerdering in de caveerne en ten tweede de intensiteit van dit delingsproces de voornaamste factor was voor het voortbestaan van de caveerne.

In dit onderzoek is op verschillende manieren nagegaan in hoeverre er nog verband bestaat tussen de beide grootheden. In de eerste plaats is de *bacteriële situatie na 3 maanden behandeling vergeleken met de caverneveranderingen* gedurende deze tijd. Bij voorkeur zouden we ook voor het sputum de „veranderingen” in de vergelijking betrokken hebben, maar hieraan zijn bezwaren verbonden, omdat een niet gering aantal van onze patiënten onmiddellijk voor de opname enige weken chemotherapie ontving. De bacteriëndichtheid van het sputum kan hierdoor duidelijk gedaald zijn, terwijl de cavernes nog weinig veranderd zijn. Het leek ons daarom beter de bacteriële situatie na 3 maanden als criterium te nemen en deze te onderscheiden in drie graden, waarin zowel het gehalte aan micro-organismen als hun beschadiging tot uitdrukking komt. „Sputum sterk positief” betekent hier een bacteriëngehalte van +2 of meer, met positief uitvallende kweekproeven. „Zwak positief” slaat op gevallen met microscopische negativiteit, +1 of een enkele maal +2 en positieve kweekproeven. Ook zijn hierbij gerekend alle patiënten die microscopisch meermalen +1 of +2 waren, met negatief uitvallende kweekproeven en de weinige gevallen, die een enkele maal +3 waren met constante onkweekbaarheid. „Sputum negatief” betekent microscopisch en cultureel negatief. Beoordeeld zijn de uitkomsten van het onderzoek van sputum en nuchtere maaginhoud in de 3e en 4e maand der behandeling. Als de resultaten van deze twee maanden zo sterk uiteenliepen, dat indeling in een bepaalde categorie moeilijk was, is de uitkomst met de sterkste graad van positiviteit als criterium genomen. Naar de veranderingen, die hun cavernes in deze drie maanden ondergingen, zijn de patiënten als volgt in 3 groepen verdeeld:

1. cavernes even groot of groter;
2. cavernes duidelijk kleiner;
3. cavernes gesloten of open genezen.

Als grens tussen „even groot” en „duidelijk kleiner” is aangehouden de verkleining tot op $\frac{2}{3}$ van de oorspronkelijke grootte. Als er oorspronkelijk meer dan één cavene was en de grootte sterk uiteenliep, telt bij het onderscheid tussen „even groot” en „kleiner” de verandering van de oorspronkelijk grootste cavene. Wanneer één van de cavernes na 3 maanden gesloten was en de andere nog niet, is de patiënt inge-

deeld bij „duidelijk kleiner”. Hierop is één uitzondering gemaakt, namelijk wanneer deze eerstsluitende caverne oorspronkelijk veel kleiner was dan de andere(n) en de grootte van deze andere(n) in dezelfde periode niet is gewijzigd; het geval is dan als „even groot” geklassificeerd.

De indeling van open cavernegenezingen levert hierbij moeilijkheden op, waarvoor de volgende praktische oplossing is gekozen: eerst als een caverne volgens de criteria beschreven in hoofdstuk II overgegaan was in een bulla of sclereuze cyste, is hij als zodanig geregistreerd; tekenen van beginnende reiniging of losstaande kenmerken van open genezing zijn niet in aanmerking genomen bij het opstellen van de tabel. Omdat de resultaten van groep A in kwantitatieve zin afwijken van de rest, is groep A afzonderlijk bewerkt. Om dezelfde reden is een scheiding gemaakt tussen de patiënten van de 3e en die van de 1e en 2e caverneklassen.

Tabel XVII bevat niet alleen bacteriologische en röntgenologische gegevens uit de eerste 3 à 4 maanden, maar ook de gegevens over caverneverdwijning in het 2e kwartaal, dit laatste om te onderzoeken in hoeverre de ontwikkeling in het eerste kwartaal aanwijzingen geeft voor het volgende tijdvak. Met het oog daarop zijn alle gevallen, die in de eerste zes maanden een collaps- of resectiebehandeling hebben ondergaan, buiten de tabel gehouden.

Uit tabel XVII blijkt in de eerste plaats dat de negativiteit in het algemeen eerder bereikt was dan de genezing der cavernes. Van de 161 patiënten die na 3 maanden negatief sputum hadden, waren op dat moment slechts bij 70 (of 44%) alle cavernes verdwenen; van de 84 patiënten met verdwenen cavernes hadden reeds 70 (83%) negatief sputum. Het verschil tussen beide percentages is significant ($P < 0,0001$). De „*voorafgaande conversie*” is bovendien in alle 4 vakken van de tabel als duidelijk symptoom aanwezig. Bij de spontane cavernegenezing vermeldt NAUTA (1946), dat het negatief worden van het sputum vaak korte tijd voorafgaat aan het verdwijnen van de caverne in het röntgenbeeld. Bij onze patiënten was het echter zo, dat in 29% der gevallen de conversie minstens 3 maanden en in 46% één of twee maanden eerder plaatsvond.

Therapie- groep	Het sputum in de 3e en 4e maand	Patiënten van de											
		caverneklassen I en II						caverneklasse III					
		cavernes in de eerste 3 mnd.						cavernes in de eerste 3 mnd.					
		gesloten of open genezen	verkleind		gelijk of groter			gesloten of open genezen	verkleind		gelijk of groter		
			6m*	6m*	6m*	6m*			6m*	6m*	6m*	6m*	
A	negatief	7	7	8	2	2	0	2	2	5	1	1	0
	zwak positief	—		4	3	2	1	—		6	1	—	
	sterk positief	—		1	0	3	0	—		9	0	14	0
B, C, D	negatief	56	55	51	44	7	3	5	4	16	11	1	0
	zwak positief	12	12	16	8	3	0	1	1	17	8	1	0
	sterk positief	1	1	3	2	3	0	—		11	1	2	0

TABEL XVII. DE CAVERNEVERANDERINGEN IN HET EERSTE KWARTAAL VAN DE BEHANDELING VERGELEKEN MET DE BACTERIËNUITSCHIEDING IN DE 3E EN 4E MAAND. DE RELATIE TUSSEN DEZE EN DE CAVERNEVERDWIJNING IN HET 2e KWARTAAL.

6m* geeft voor elke ondergroep aan, bij hoeveel patiënten aan het eind van de 6e maand de cavernes verdwenen (gesloten of open genezen) zijn.

Het *negatief* worden van het sputum zegt dus weinig meer over de actuele röntgenologische situatie. Belangrijk is in hoeverre het nog *prognostische betekenis* heeft.

Na 3 maanden behandeling waren er 91 patiënten met negatief sputum en open cavernes. In het eerstvolgende kwartaal trad bij 61 (67%) van hen cavernesluiting (of open genezing) op. Van de 95 patiënten, die na de eerste 3 maanden nog open cavernes met positief sputum hadden, bereikten slechts 24 (= 25%) dit resultaat. De verschillen lijken beslissend, maar men moet een uitzondering maken voor groep A. Hier zijn namelijk de bovengenoemde percentages respectievelijk 19 en 13, terwijl ze voor de gezamenlijke groepen B, C en D 77 en 34 zijn. Door hun voorgeschiedenis, de ernst van hun aandoening, en de afwijkende behandeling nemen de patiënten van groep A een aparte plaats in. Bij velen van hen is bovendien de behandeling te vroeg beëindigd, met als gevolg een weer positief worden van het sputum (zie tabel XVI). In de andere groepen echter heeft het negatief worden een duidelijke betekenis gehad voor de toekomst.

Ook het *bacteriëngehalte* van het positief gebleven sputum blijkt van belang te zijn voor de verdere ontwikkeling. Slechts 3 van 19 gevallen met sterk positief sputum uit de groepen B, C en D bereikten caverneverdwijning in het 2e kwartaal, dat is 16%. Daartegenover staat, dat 16 (43%) van 37 patiënten met zwak positief sputum dit resultaat behaalden, hetgeen een significant verschil ($P = 0,03$) oplevert.

K. AUERSBACH (1959) deed een onderzoek, dat in veel opzichten identiek is met de opzet van tabel XVII. Hij registreerde eveneens na 3 tot 4 maanden de caverneveranderingen en het bacteriëngehalte van het sputum en stelde vast, dat bij alle gevallen met verkleinde cavernes de bacteriëndichtheid belangrijke prognostische betekenis had. Waren echter de cavernes in het eerste kwartaal onveranderd of groter, dan bepaalde dat de ongunstige prognose, ook voor de patiënten met zwak positief sputum. Deze laatste categorie is in ons onderzoek te klein om hierover een uitspraak te doen.

De algemene indruk van tabel XVII is wel, dat een verkleining van de cavernes in het 1e kwartaal gunstig was voor het bereiken van caverneverdwijning in het 2e kwartaal. Verder kan men opmerken, dat de

Therapie- groep	Caverne- klasse	Sputum (maaginhoud)		Eindresultaat van de conservatieve behandeling			
		3e en 4e maand	6e en 7e maand	Alle cavernes verdwenen	Met nog aanwezige cavernes		Overleden
					„geopereerd”	vertrokken	
A	I en II	n 8 } z 2 } s 4 }	negatief 4 zw. posit. 6 st. posit. 4	1 3 —	3 2 3	— 1 —	— — 1
	III	n 5 } z 5 } s 23 }	negatief 4 zw. posit. 6 st. posit. 23	3 — 1	1 6 11	— — 2	— — 9
B, C en D	I en II	n 12 } z 11 } s 4 }	negatief 18 zw. posit. 5 st. posit. 4	12 2 —	4 2 4	2 1 —	— — —
	III	n 7 } z 10 } s 12 }	negatief 20 zw. posit. 8 st. posit. 1	16 3 1	5 3 —	1 — —	— — —

TABEL XVIII. DE BETREKKING TUSSEN DE BACTERIËNUITSCHIEDING IN DE 6e EN 7e MAAND EN DE TOESTAND VAN DE CAVERNES AAN HET EINDE VAN DE CONSERVATIEVE BEHANDELING BIJ DIE PATIËNTEN, DIE 6 MAANDEN NA BEGIN DER CHEMOTHERAPIE NOG ~~ÉÉN~~ OF MEER CAVERNES BEZATEN
n = negatief, z = zwak positief, s = sterk positief (zie voor de omschrijving hiervan blz. 82).
„geopereerd” betreft de toepassing van alle vormen van resectie- of collapstherapie

patiënten van de 1e en 2e caverneklasse na 3 maanden gemiddeld verder gevorderd waren dan die van de 3e klasse, zowel röntgenologisch als bacteriologisch. Aan het einde van het 2e kwartaal hadden de laatsten deze achterstand nog niet ingehaald.

Een overzicht van de verdere ontwikkeling geeft tabel XVIII, waarin zijn opgenomen alle patiënten van tabel XVII, die *na 6 maanden nog een caverne bezaten*. Ze zijn opnieuw geklassificeerd naar het bacteriëngehalte van hun sputum op de wijze van de voorgaande tabel. De uitkomsten betreffen alleen de periode van hun verdere conservatieve behandeling.

De kans bestaat, dat zonder toepassen van actieve therapie de uitkomsten van tabel XVIII belangrijk anders zouden zijn geweest, maar het is niet uitgesloten, dat de verschillende factoren hierbij elkaar min of meer opheffen (zie de toelichting bij tabel VII).

In een afzonderlijke kolom zijn de uitkomsten vermeld van het sputumonderzoek in de 3e en 4e maand. Als men de uitkomsten van de 6e en 7e maand met deze vroegere vergelijkt, is er in groep A sprake van achteruitgang of stationair blijven, terwijl in B, C en D een algemene neiging tot verbetering bestaat. De cijfers van B, C en D wijzen als het ware op een toenemende remming van de bacteriën, die van A op een stabiliteit van het delingsproces of op een ontremming. Deze bacteriologische ontwikkeling weerspiegelt zich duidelijk in de cavernegenezing, die in groep A veel zeldzamer bereikt is dan in de andere groepen.

De algemene indruk van tabel XVIII is, dat de genezingskansen van lang openblijvende cavernes verband houdt met het bacteriëngehalte van het sputum omstreeks de 6e maand. Tabel XIX licht dat nader toe.

Sputum (maaginhoud) in de 6e en 7e maand	Groep A		Groep B, C en D	
	Aantal patiënten	Conservatief alle cavernes genezen bij	Aantal patiënten	Conservatief alle cavernes genezen bij
negatief	8	4 = 50 %	38	28 = 74 %
zwak positief	12	3 = 25 %	13	5 = 38 %
sterk positief	27	1 = 4 %	5	1 = 20 %

TABEL XIX. HET VERBAND TUSSEN DE BACTERIËNUTTSCHIEDING IN DE 6e EN 7e MAAND EN DE VERDWIJNING (GENEZING) VAN LANG OPENBLIJVENDE CAVERNES

Van de 56 patiënten van de groepen B, C en D, die na 6 maanden nog één of meer open cavernes hadden, is dus bij 34 langs conservatieve weg caverneverdwijning bereikt, dat is in 61 % der gevallen. In groep A bereikten slechts 17 % dit resultaat, welk cijfer voornamelijk bepaald wordt door de geringe genezingsneiging in de talrijke groep met grote cavernes. In hoofdstuk IV zal blijken, dat ook juist in deze groep de resistentie een frequent verschijnsel was.

Eerder in dit hoofdstuk is de vraag gesteld naar de stabiliteit en de betekenis van het negatief worden van het sputum tijdens chemotherapie. Het is ons gebleken, dat dit verschijnsel een aanzienlijke stabiliteit bezit, mits de therapie niet in de eerste maanden daarna wordt afgebroken. Negativiteit tijdens de therapie zegt weinig over de actuele röntgenologische situatie, maar heeft een grote betekenis voor de prognose van cavernes. Het is de laagste graad op de schaal van het bacteriëngehalte van het sputum. In het voorgaande is gebleken, dat ook dit gehalte aan bacteriën en hun kweekbaarheid belangrijke aanwijzingen geven in prognostisch opzicht. *De uitwerking van deze antibacteriële therapie is dus goed te volgen aan de uitgescheiden bacteriën.* Men mag daarom veronderstellen, dat hun aantal en kweekbaarheid een afspiegeling zijn van de toestand der micro-organismen in die laesies, waarvan het inwendige in wijde verbinding staat met de bronchi. Bij de genezing is er geen parallellisme meer tussen de veranderingen in bacteriëndichtheid en de caverneveranderingen, er is als het ware een tijdsfactor tussen geschoven; het pathologisch-anatomische genezingsproces kost blijkbaar meer tijd dan er gewoonlijk nodig is om de delingsactiviteit van de bacteriën te bedwingen.

HET TIJDSTIP VAN SPUTUMCONVERSIE IN DIT ONDERZOEK.

Niet iedere patiënt, wiens sputum tijdens de therapie negatief werd, is negatief gebleven. Van de 276 patiënten, die omstreeks de 3e maand al negatief waren, hebben 52 naderhand weer bacteriën geproduceerd (zie tabel XVI), voor het merendeel zij, die kort en weinig intensief waren behandeld. Het staken van de therapie is in 23 van deze laatste

gevallen gevolgd door een herverschijsning der bacteriën. In de helft dezer gevallen ontstond de positiviteit binnen 2 maanden na het einde der behandeling, bij de overige gevallen lag het moment verspreid over een vrij lang tijdsverloop.

Deze beschrijving mag dienen als motivering voor de wijze waarop het begrip „conversie” gedefiniëerd is. Wij hebben dit willen reserveren voor sputumnegativiteit van langere duur of van blijvende aard, door het aanleggen van de volgende beperkingen. Conversie betekent hier voor alle gevallen, dat het negatief worden niet binnen 3 maanden gevolgd is door een herverschijsning van bacteriën; voor de behandelingen van 6 maanden of korter betekent het bovendien, dat het sputum en de nuchtere maaginhoud minstens 2 maanden na het staken van de therapie negatief zijn gebleven. In de onderzoekingen van de Veterans Administration heeft het woord een dergelijke betekenis; daar wordt van conversie gesproken, als het sputum en de maaginhoud minstens 3 maanden achtereen, zowel microscopisch als cultureel, negatief blijven. Vele andere onderzoekingen, bij voorbeeld die van de Medical Research Council, gebruiken dit begrip niet en spreken alleen van negativiteit.

In tabel XX wordt op cumulatieve wijze de conversie weergegeven. Voor de patiënten, bij wie collaps- of resectietherapie is toegepast, gelden daarbij dezelfde criteria als voor de overige patiënten; op het moment van de ingreep worden ze echter uit de tabel genomen. De aanwezigheid van deze groep vormt in de tabel een element van onzekerheid, waarvan de verschillende facetten reeds besproken zijn bij de overeenkomstige tabel nummer VII, betreffende de caverne-genezing. Hetzelfde geldt ten aanzien van de kleine groep voortijdig vertrokken patiënten. De patiënten, bij wie eerst sputumconversie optrad en die later weer positief werden, zijn, wanneer hun periode van positiviteit de kwartaalgrens overschreed, door aftrekking in de cijfers verrekend.

Therapie- groep	Caverne- klasse	Totaal aantal patiënten,		Aantal der patiënten bij wie sputumconversie is opgetreden				
			waarvan aan- vankelijk positief*	Na 3 maanden	Na 6 maanden	Na 9 maanden	Na 12 maanden	Later
A	„zonder”	13	13 = 100 %	8 = 62 %	8 = 62 %	7	7	7 = 54 %
	I	10	9 = 100 %	2 = 22 %	5 = 56 %	4	3	3 = 33 %
	II	29	28 = 100 %	9 = 32 %	13 = 46 %	11	12	14 = 50 %
	III	42	42 = 100 %	6 = 14 %	10 = 24 %	12	9	11 = 26 %
B	„zonder”	34	34 = 100 %	29 = 85 %	29 = 85 %	31	31	31 = 91 %
	I	19	16 = 100 %	7 = 44 %	13 = 81 %	13	14	14 = 88 %
	II	34	30 = 100 %	17 = 57 %	20 = 67 %	21	21	20 = 67 %
	III	9	8 = 100 %	3 = 38 %	4 = 50 %	4	5	5 = 63 %
C	„zonder”	57	57 = 100 %	51 = 89 %	56 = 98 %	56	56	55 = 96 %
	I	31	22 = 100 %	18 = 82 %	20 = 91 %	21	21	21 = 95 %
	II	27	23 = 100 %	18 = 78 %	20 = 87 %	20	21	22 = 96 %
	III	12	12 = 100 %	5 = 42 %	10 = 83 %	10	11	11 = 92 %
D	„zonder”	12	12 = 100 %	8 = 67 %	12 = 100 %	12	12	12 = 100 %
	I	13	10 = 100 %	7 = 70 %	8 = 80 %	8	7	8 = 80 %
	II	44	41 = 100 %	31 = 76 %	39 = 95 %	40	39	38 = 93 %
	III	35	35 = 100 %	13 = 37 %	30 = 86 %	31	30	31 = 89 %

TABEL XX. DE SPUTUMCONVERSIE, CUMULATIEF BEREKEND, IN HET VERLOOP VAN DE BEHANDELING MET CHEMOTHERAPIE EN BEDRUST

„zonder” = de groep zonder cavernes

* de patiënten, bij wie voor het begin der therapie tuberkelbacteriën aantoonbaar waren in sputum of maaginhoud

Uit tabel XX blijkt in de eerste plaats, dat de patiënten zonder caverne sneller en frequenter conversie bereikten dan de overigen. In de spreiding van de resultaten na 3 maanden behandeling komt bij de overigen duidelijk de invloed van de *cavernegrootte* tot uitdrukking; in de groepen C en D is dat trouwens alleen merkbaar aan het achterblijven van de categorie met uitgebreide cavernes. De invloed van de cavernegrootte op het negatief worden is ook beschreven door FOX en SUTHERLAND (1955) voor behandelingen met INH alleen. De rapporten van LIVINGS (1958, 1959), betrekking hebbende op langdurige gecombineerde therapie met INH, Sm en PAS, tonen dezelfde verschillen, in de eerste 4 maanden duidelijk, daarna min of meer verdwijnend. Het met de tijd verdwijnen van deze verschillen is ook in de groepen C en D aanwezig en leidt daar tot hoge eindcijfers voor de conversie in alle klassen.

De ernstige gevallen uit de groep met onderbroken gecombineerde behandeling (B) bereiken dit eindresultaat lang niet, en de gehele groep A evenmin. De lage conversiecijfers zijn hier niet veroorzaakt doordat er veel patiënten vroegtijdig met nog positief sputum geopereerd zijn. Als men namelijk op dezelfde wijze als in tabel IX alle patiënten buiten beschouwing laat, die vóór de 7e maand geopereerd zijn, dan veranderen de percentages slechts weinig en blijft het algemene beeld ongewijzigd. In hoofdstuk IV zal blijken, dat de minder gunstige resultaten van de groepen A en B gepaard gingen met een frequent voorkomen van resistentie tegen INH.

DE WERKZAAMHEID VAN DE TOEGEPASTE VORMEN VAN CHEMOTHERAPIE.

De onderlinge vergelijking van de uitkomsten geeft een indruk over de waarde van de verschillende therapievormen. De indeling naar de cavernegrootte maakt het mogelijk min of meer gelijksoortige gevallen tegenover elkaar te stellen. Weliswaar bestaan er door de wijze van groepsindeling (zie hoofdstuk I) aanzienlijke verschillen tussen de 4 therapiegroepen betreffende de uitgebreidheid, de ouderdom en de voorgeschiedenis der longprocessen. Omdat de cavernegrootte echter één van de belangrijkste factoren is voor het resultaat (zie de hoofdstukken II, IV en V), is het mogelijk, dat de uitkomsten

van tabel XX de werkingskracht van de gebruikte therapie toch vrij goed karakteriseren. Wat dit betreft geldt er een beperking voor de groepen A en B, want door hun korte duur en de onderbrekingen zijn deze behandelingen maar ten dele vergelijkbaar met de andere. De resultaten wekken de indruk dat *combinatietherapie krachtiger werkt dan INH alleen*, en dat *het gelijktijdig toedienen van 3 medicamenten geen bijzondere voordelen biedt*. Verschillende auteurs onderzochten de werking van de combinaties INH-Sm en INH-PAS in vitro. In het laboratorium van Prof. PONDMAN te Groningen bestudeerde SIRKS (1955) de *bacteriostatische* werking van deze combinaties aan een veertigtal populaties van mycobacteriën, afkomstig van onze patiënten. Hij constateerde, dat de combinaties gewoonlijk sterker werken dan ieder medicament afzonderlijk, dat deze versterking bij INH-PAS duidelijker is dan bij INH-Sm, en dat de populaties hierbij vrij grote individuele verschillen te zien geven. ZWART VOORSPUY en NASS (1953) concludeerden uit hun proeven, dat INH en PAS elkaars bacteriostatische werking meestal in geringe mate versterken, maar dat er tussen Sm en INH een neiging tot antagonisme bestaat; de effecten zijn bovendien zeer afhankelijk van de gebruikte dosis der medicamenten. In vivo heeft het combineren van INH met PAS bovendien nog het voordeel, dat PAS belemmerend schijnt te werken op het chemisch omzetten van INH, waardoor de concentratie van de biologisch actieve INH-fractie relatief hoger wordt (BELL e.a. 1957).

Onderzoekt men niet de bacteriostatische maar de *bactericide* werking in vitro, dan blijkt er volgens MACKANESS en SMITH (1953) tussen Sm en INH een duidelijke synergie te bestaan. Volgens GERNEZ-RËUX en TACQUET (1953) bestaat ditzelfde effect ook in dierproeven, wanneer men grote doses der medicamenten gebruikt. Een niet remmende dosis Sm benadeelt echter de bactericide werking van INH (RIST 1953). Bij intracellulair liggende bacteriën kan deze situatie volgens de laatste auteur gemakkelijk optreden, omdat INH gemakkelijk en Sm moeilijk in cellen doordringt. PAS zou in vitro de bactericide werking van INH noch versterken, noch verzwakken. Een vraagstuk, dat met het voorgaande samenhangt en dat minstens even belangrijk is voor het resultaat van de behandeling, betreft

het ontstaan van *resistentie* tijdens de gecombineerde therapie. Als in vitro 2 chemotherapeutica tegelijk aanwezig zijn (INH-Sm of INH-PAS), verhindert INH het ontstaan van stammen, die resistent zijn tegen Sm of PAS, en omgekeerd verhinderen deze het ontstaan van INH-resistente stammen. Volgens RIST kan men deze feiten niet zonder meer op de kliniek overbrengen, omdat het bijvoorbeeld heel goed mogelijk is dat Sm en PAS weinig kunnen doordringen tot intracellulair liggende bacteriën. Het gevaar van resistent worden tegen INH blijft daardoor bestaan. Wil men het risico der ongevoeligheid zo klein mogelijk maken, dan moet men volgens hem van begin af gelijktijdig INH, Sm en PAS toedienen.

In *bacteriologisch* opzicht wordt het *resultaat van de chemotherapie* bij een tuberculeuze infectie eigenlijk door de volgende factoren bepaald:

1. de rechtstreekse inwerking der medicamenten op de bacteriën. Het effect hiervan is zowel afhankelijk van de gebruikte medicamenten als van de metabole toestand der bacteriën (CANETTI 1958);
2. de medewerking van de afweerkrachten van het lichaam om bacteriën te vernietigen;
3. het aantal bacteriën, dat primair resistent is tegen het sterkst werkende medicament (INH), en het vermogen van de andere chemotherapeutica om deze te vernietigen of althans te remmen in hun groei (CANETTI).

FREERKSEN (1958) ziet de natuurlijke weerstand als een zeer belangrijke factor en de resistentie als inherent aan chemotherapie. CROFTON (1958) echter meent de betekenis van deze beide factoren praktisch te kunnen uitschakelen door *naast INH dagelijks 1 gram Sm* te geven en door rekening te houden met een 4e factor, die het resultaat mede bepaalt, namelijk de duur der behandeling. Hij bericht over 240 patiënten, die oorspronkelijk een normaal gevoeligheidspatroon hadden, en die na een ononderbroken behandeling van 10 maanden allen negatief waren. Werd deze behandeling 12 maanden lang volgehouden, dan was het aantal recidieven in de eerstvolgende 3-4 jaren zeer gering; duurde de behandeling 18 maanden dan waren er helemaal geen recidieven.

De ervaringen met Sm en INH in bovengenoemde dosering zijn niet

overal zo opvallend gunstig. LIVINGS (1958, 1959) vergelijkt de resultaten, verkregen bij meer dan 1000 patiënten, die een behandeling begonnen met een van de volgende drie, dagelijks toegediende combinaties: INH 300 mg + PAS 12 gram; Sm 1 gram + INH 300 mg; Sm 1 gram + INH 300 mg + PAS 12 gram. Na 8 maanden lopen de percentages voor sputumconversie weinig uiteen, en bij alle 3 behandelingsgroepen is dan al resistentie ontstaan. Bij respectievelijk 12, 13 en 18 patiënten van bovengenoemde groepen zijn na 8 maanden therapie gevoeligheidsbepalingen verricht, waarbij in dezelfde volgorde 7, 3 en 7 resistent bleken tegen INH. Van de 13 met Sm-INH behandelde bleken bovendien 2 resistent tegen Sm, evenals 4 van de 18 die met 3 medicamenten waren behandeld.

Deze waarnemingen behoeven nog niet in strijd te zijn met het standpunt van CROFTON, want ook bij de patiënten met verminderde gevoeligheid kan nog conversie optreden, ofschoon deze gevallen volgens Vos (1955) wel potentiële mislukkingen zijn. Belangrijk voor de vergelijking kan zijn de kwestie van de aanvankelijke gevoeligheid der bacteriën. Deze is bij de Amerikaanse patiënten niet scherp omschreven, er is alleen aangegeven, dat ze hoogstens 14 dagen chemotherapeutisch behandeld waren. CROFTON (1958) daarentegen legt sterk de nadruk op deze aanvankelijke gevoeligheid, omdat volgens hem de geringste graden van resistentie al verantwoordelijk zijn voor mislukkingen. Zijn mening, dat achter elke mislukking een behandelingsfout of een primair aanwezige resistentie staat, wordt nog niet algemeen aanvaard. Een uitgebreid klinisch en bacteriologisch onderzoek lijkt nodig om dit belangwekkende vraagstuk op te helderen.

Naar aanleiding van bovengenoemde gegevens van mrs. LIVINGS concludeerde MAC LEAN (1958) dat er gewoonlijk geen reden bestaat voor een *gelijktijdige behandeling met 3 medicamenten*. Bij zeer actieve of zeer uitgebreide processen lijkt hem deze therapie wel gerechtvaardigd, ofschoon de bewijzen van haar betere kwaliteiten tot nu toe ontbreken. MOUNT en FEREBEE (1954) concluderen eveneens, dat de combinaties van 2 medicamenten zulke goede resultaten hebben, dat er voor de drievoudige therapie weinig ruimte overblijft

om haar superioriteit te bewijzen. Ze adviseren een vergelijking van de 2 therapievormen bij de ernstigste gevallen.

In Beatrixoord zijn in de jaren 1954-1956 bijna alle ernstige gevallen van de aanvang af gelijktijdig met 3 medicamenten behandeld, waardoor klasse III van groep C klein is geworden. Bovendien zijn de behandelingen met 2 medicamenten gegeven als wisseltherapie. De mogelijkheden tot vergelijking zijn hierdoor zeer beperkt.

De toediening van INH + Sm of INH + PAS is klinisch werkzaamere dan het geven van *alleen* INH. Het duidelijkste bewijs hiervoor is geleverd door de Medical Research Council (1953a), die haar onderzoeken zo inricht, dat de patiënten „at random” een bepaalde therapie wordt toegewezen. Door dit systeem en door het grote aantal patiënten dat aan de „trial” deelneemt, zijn de vergeleken groepen vrijwel gelijk van samenstelling, wat de aard en de ernst van de aandoeningen betreft. In dit onderzoek werden vergeleken Sm + PAS, INH alleen en Sm + INH, waarbij de dagelijkse dosering was Sm 1 gram, INH 200 mg en PAS-Na. 20 gram. Na 3 maanden was het sputum microscopisch en cultureel negatief bij respectievelijk 55 %, 37 % en 67 % der gevallen. MEISSNER (1958) vergeleek de resultaten van 2 grote groepen van patiënten, die niet gelijktijdig waren behandeld. Van degenen die 5 mg INH per kg lichaamsgewicht toegediend kregen, waren na 3 maanden 59 % cultureel negatief geworden, van de groep die bovendien 2 maal per week 1 gram Sm kreeg, 77 %.

Hoewel in deze twee onderzoeken de behandeling en de beoordeling verschillen, zijn de conclusies overeenkomstig. In beide artikelen wordt er namelijk op gewezen, dat de gekweekte bacteriën na 3 maanden INH-behandeling zeer vaak resistent geworden waren tegen het medicament (Med. Res. Council 62 %, MEISSNER 71 %), veel meer dan na Sm + INH (respectievelijk 13 % en 27 %).

De gelijktijdige behandeling met deze 2 medicamenten vertraagt dus het ontstaan van resistentie, en dit moet volgens MEISSNER wel als een belangrijke reden voor het grotere aantal sputumconversies beschouwd worden. De conversiepercentages in onze therapiegroep A zullen door verschillende ongunstige factoren (zie hoofdstuk I) lager

kunnen zijn dan die der groepen B, C en D. Dat ze in alle klassen na 3 maanden reeds lager zijn dan deze andere, is echter volkomen in overeenstemming met de bevindingen van bovengenoemde onderzoekers. Onze waarnemingen over resistentie lopen hiermee parallel. In enkele centra is men lang voorstander gebleven van de behandeling met alleen INH, omdat ten eerste de toediening van het middel gemakkelijk en de toxiciteit gering is en omdat ten tweede resistentie tegen INH vaak gepaard gaat met verminderde virulentie der bacteriën (zie hoofdstuk IV). Voorstanders, zoals DEUSCHLE e.a. (1954) bereikten echter na 12 maanden INH-therapie slechts bij een derde van hun patiënten sluiting der cavernes en bij de helft tot twee-derde sputumconversie. Een conclusie uit dit hoofdstuk was, dat sputumconversie nog steeds belangrijk is voor de prognose van de aandoening. Op grond van bovenstaande gegevens kan men behandeling met alleen INH dus wel afwijzen. Of de dagelijkse toediening van 1 gram Sm met 200 mg INH betere resultaten geeft dan de andere combinaties van 2 medicamenten (bijvoorbeeld PAS + INH) is nog een open vraag. De gegevens over sputumconversie tonen niet rechtstreeks de noodzaak aan om ernstige gevallen met INH, Sm en PAS gelijktijdig te behandelen. Het is mogelijk, dat verdere onderzoeken zullen uitwijzen dat hiervoor toch gevallen speciaal in aanmerking komen (zie ook hoofdstuk IV).

Hoofdstuk IV

Resistentie

Het wezen van de chemotherapie bestaat in een rechtstreekse remmende of dodende werking van het medicament op de verwekker van een infectie. Deze werking is alleen mogelijk wanneer het micro-organisme voor het therapeutikum een zekere gevoeligheid bezit. Door op een reeks voedingsbodems de bacteriënstam te laten groeien in contact met verschillende concentraties van het medicament kan men deze gevoeligheid in vitro aantonen en tevens de graad ervan bepalen.

Verricht men regelmatig dergelijke gevoeligheidsbepalingen tijdens een behandeling, dan ziet men soms de bacteriën ongevoelig (resistent) worden tegen het gebruikte medicament. In hun neiging om resistent te worden lopen de verschillende bacteriënsoorten sterk uiteen. Bij behandeling van bijvoorbeeld pneumococccen-infecties met sulfa-preparaten, penicilline of één der tetracyclines ontstaat geen verminderde gevoeligheid, terwijl zich bij een dergelijke behandeling van staphylococccen-infecties gemakkelijk een resistentie ontwikkelt, die een belangrijke hinderpaal vormt voor de behandeling.

Bij de chemotherapie van de tuberculose vormt het ongevoelig worden van de bacteriën een belangrijk probleem, zowel door zijn frequentie als door zijn betekenis voor behandeling en ziektebeloop. Een snel ontstaan van resistentie is vooral gezien bij de *behandeling van caverneuze longtuberculose met 1 medicament*. Na een therapie van 2 tot 3 maanden met Sm vonden BERNARD e.a. (1949) reeds bij 48 % der patiënten de bacteriën resistent geworden. Eveneens zag BERGHAUSER PONT (1951) in ± 50 % resistentie ontstaan, wanneer caverneuze gevallen 3 tot 6 maanden met PAS werden behandeld. Tegen INH ontstaat de resistentie waarschijnlijk het snelst, want FOX en SUTHERLAND (1955) vonden na 2 maanden behandeling met INH al bij 40 tot 87 % der patiënten resistentie, waarbij de hoogste percentages werden bereikt bij gevallen met veel of grote cavernes. De meeste onderzoekers nemen tegenwoordig aan, dat zich in iedere populatie van mycobacteriën, die nooit in contact is geweest met

INH, Sm of PAS, kleine fracties bevinden, die van nature verminderd gevoelig zijn voor deze stoffen. Volgens de verschillende auteurs is daarbij het aantal *primair tegen INH resistente bacteriën* 10 tot 1000 maal zo groot als het aantal, dat tegen Sm resistent is (zie MIDDLEBROOK 1952, RIST 1953, MEISSNER 1956a). Terwijl de gevoelige bacteriën geremd of gedood worden, kan een dergelijke door mutatie ontstane fractie tijdens een behandeling met 1 medicament ongehinderd verder groeien, waardoor op den duur een resistente populatie ontstaat. In hoeverre adaptatie ook nog een rol in het proces speelt is volgens MEISSNER onzeker. Wanneer de primair ongevoelige fractie groot is, zoals ten opzichte van INH, zullen de resistente varianten snel de meerderheid kunnen vormen in de populatie. Het snelle ontstaan van resistentie in een caveerne wordt volgens CANETTI (1958a) veroorzaakt door het grote totale aantal van de aanwezige bacteriën en door hun grote delingsactiviteit in deze laesie.

Een gunstige omstandigheid is, dat een dergelijke tegen één medicament resistent geworden bacteriënflora voor de beide andere chemotherapeutica normaal gevoelig is, dat er dus tussen INH, Sm en PAS geen gekruiste resistentie bestaat.

Gelijktijdige aanwezigheid van een bacteriostatische dosis van 2 dezer stoffen is in vitro voldoende om de ontwikkeling van resistente varianten in een bacteriënpopulatie te voorkomen (RIST 1953). In dit opzicht is ook bij de behandeling van patiënten het combineren van deze geneesmiddelen een zeer nuttige maatregel gebleken (Medical Research Council 1953a, 1955). Toch ontstaat ook dan bij een aantal patiënten nog resistentie, die men soms verklaren kan uit een te lage, niet bacteriostatische dosering van één der medicamenten. RIST meent echter, dat ook een intracellulaire ligging van de bacteriën in dit opzicht een complicerende factor kan zijn, omdat bekend is, dat INH zeer goed en Sm en vooral PAS slecht tot dit milieu kunnen doordringen (zie ook hoofdstuk III). Als het beste middel om resistentie te *vermijden* noemde deze auteur in 1953 het gelijktijdig gebruik van alle drie medicamenten.

Dergelijke raadgevingen zijn echter lang niet overal opgevolgd, omdat niet iedere fysioloog het vermijden van resistentie even nood-

zakelijk of belangrijk vindt. Dit komt voornamelijk voort uit het feit, dat er geen eenstemmigheid bestaat over de vraag *welke betekenis een aangetoonde resistentie heeft* voor de behandeling en het verloop van een tuberculeuze infectie. De omstandigheid, dat de gebruikelijke resistentiebepalingen in het algemeen weinig exact zijn en soms sterk variërende uitkomsten leveren, heeft tot het ontstaan van verschil van inzicht zeker bijgedragen.

Het is natuurlijk niet mogelijk, om met behulp van onze niet zeer talrijke gegevens over resistentie de moeilijke vraagstukken op dit gebied op te lossen. Van onze waarnemingen zal echter in dit hoofdstuk een verslag worden gegeven, en hun betekenis en die van enkele gevonden correlaties zal beoordeeld worden aan de hand van de belangrijkste opvattingen uit de literatuur. Het zal daarbij voornamelijk gaan over de resistentie tegen *INH*, omdat

1° deze resistentie zich bij de gebruikte vormen van therapie het snelst ontwikkelt,

2° *INH* waarschijnlijk het krachtigst werkende middel is van de drie, en

3° *INH*-resistentie gepaard kan gaan met belangrijke veranderingen in de pathogeniteit der bacteriën.

Achtereenvolgens zullen de volgende onderwerpen aan de orde komen :

- a) Nadere definitie van het begrip resistentie.
- b) De door ons gebruikte resistentiebepaling.
- c) Het ontstaan van resistentie bij de patiënten van dit onderzoek.
- d) Enige klinische factoren bij het ontstaan der ongevoeligheid.
- e) De betekenis van het resistent worden der bacteriën voor het verdere verloop van het ziekteproces.

NADERE DEFINITIE VAN HET BEGRIIP RESISTENTIE.

CANETTI (1955) heeft aangegeven, dat resistentie tegen bijvoorbeeld *INH* wel op 4 verschillende manieren gedefiniëerd kan worden. Men kan, CANETTI volgende, ten eerste een stam resistent noemen, die bij hogere *INH*-concentraties groeit dan een controlestam, die nooit met *INH* in aanraking is geweest. Ten tweede kan een stam resistent genoemd worden, die bij hogere *INH*-concentraties groeit

dan die, welke met de gebruikelijke dosering in de laesies van de patiënt gewoonlijk bereikt worden. Ten derde kan van resistentie gesproken worden, als een stam na inspuiting bij een cavia bij dit proefdier een tuberculose veroorzaakt, die door een behandeling met INH niet te beïnvloeden is. Als vierde mogelijkheid noemt de schrijver, dat men elke stam van afwijkende gevoeligheid resistent noemt, die voor het eerst bij een met INH behandelde patiënt geïsoleerd wordt op het moment, dat het geneesmiddel bij hem niet meer werkzaam blijkt te zijn.

Elk van deze definities is ten dele juist, maar elk heeft ook zijn typische bezwaren. De eerste lijkt te veel bacteriologisch en te weinig klinisch gefundeerd. De tweede raakt wel de kern van de zaak, maar levert moeilijkheden op, omdat er onvoldoende bekend is over het verloop van de geneesmiddelenconcentraties in de weefsels en over hun werkzaamheid aldaar. Het is wel bekend, dat INH en Sm goed in de weefsels diffunderen, ook in haarden met een bindweefselkapsel en in kaas (literatuur bij MULDER-DE JONG 1960). Volgens MAC-KANESS en SMITH (1953) dringt echter Sm moeilijk door tot de intracellulair gelegen bacteriën, en PAS bijna helemaal niet. Omdat INH wel overal gemakkelijk en snel doordringt, zullen de bloedspiegels als regel een goede indruk geven over de INH-concentratie in de omgeving der bacteriën. De onderzoekingen van HUGHES e.a. (1955) hebben echter aangetoond, dat INH in het lichaam voor een deel wordt omgezet tot verwante, maar chemotherapeutisch onwerkzame verbindingen en dat er in de snelheid van omzetting belangrijke individuele verschillen bestaan. Dit alles maakt de toepassing van de 2e definitie in de praktijk zeer moeilijk.

Het toepassen van de 3e definitie geeft wat INH betreft de moeilijkheid, dat vele resistente stammen bij een cavia geen progressieve tuberculose verwekken, zodat het resultaat van een behandeling met INH slecht te beoordelen is. Het tot staan komen van de verbetering in klinische zin is volgens CANETTI een dubieus punt in de 4e omschrijving van resistentie, omdat dit klinische symptoom heel andere oorzaken kan hebben dan een verminderde gevoeligheid der bacteriën. Uit het bovenstaande is begrijpelijk, dat CANETTI niet één van de criteria kon aanwijzen als geheel juist en tegelijk bruikbaar voor de kliniek.

In 1957 hield de „Union Internationale contre la Tuberculose” een conferentie over het onderwerp: „De betekenis van de resistentiebepaling voor de kliniek”. Hierbij stelde RIJST (1957) duidelijk in het licht hoe sterk in een aantal belangrijke centra de *aangenomen grenswaarden van resistentie* uiteenlopen. Volgens sommige onderzoekers bestaat er namelijk voor Sm resistentie van klinische betekenis, wanneer de bacteriën groeien bij een concentratie van $2\gamma/\text{cc}$, terwijl anderen daarvoor groei bij $100\gamma/\text{cc}$ eisen. Voor PAS variëren deze waarden tussen $0,4$ en $100\gamma/\text{cc}$, voor INH tussen $0,1$ en $10\gamma/\text{cc}$. RIJST meent, dat vele van deze waarden veel te hoog liggen, omdat het volgens hem duidelijk begint te worden, dat *elke vermindering van de gevoeligheid* het resultaat van een behandeling met het betreffende chemotherapeuticum *ongunstig* beïnvloedt. Hij wees hierbij op de volgende waarneming. Wanneer bij een bepaalde proef muizen intraveneus geïnfecteerd werden met normaal gevoelige tuberkelbacteriën, bleek een behandeling met $2,5$ mg INH per kg lichaamsgewicht voldoende om de ontwikkeling van tuberculeuze laesies te voorkomen. Deze dosis moest echter 20 maal hoger zijn indien de bacteriën 8 maal minder gevoelig waren voor INH. Verder haalde hij de ervaringen aan van MITCHELL en STEENKEN (1957) betreffende Sm-behandeling bij patiënten, die reeds eerder met dit medicament waren behandeld. Daarbij was gebleken, dat de resultaten aangaande sputumconversie bij de groep met aanvankelijk zeer licht verminderde gevoeligheid even slecht waren als bij die met hogere graden van resistentie. De mededeling, die CROFTON (1957) deed over het ontstaan van ongunstige verwickelingen bij patiënten met verschillende graden van resistentie tegen INH, Sm of PAS, wijst in dezelfde richting. Toename van de bacteriënuitscheiding, resistent worden tegen een 2e medicament bij het toepassen van gecombineerde behandeling, verergering van de klinische toestand of van het röntgenbeeld zag hij even vaak bij lichte als bij zwaardere graden van resistentie.

Deze waarnemingen zijn tot nu toe eigenlijk niet weersproken. In overeenstemming met de opvatting van bovengenoemde auteurs hebben ook wij iedere duidelijke gevoeligheidsvermindering belangrijk geacht en aangeduid als resistentie.

DE DOOR ONS GEBRUIKTE RESISTENTIEBEPALING.

Er bestaan 2 methoden van resistentiebepaling, een directe en een indirecte. Bij de eerste wordt het gehomogeniseerde sputum rechtstreeks geënt op de reeks voedingsbodems met opklimmende concentraties van het chemotherapeuticum, bij de tweede worden de buizen beënt met een suspensie van bacteriën, verkregen van een primaire sputumcultuur op een voedingsbodem zonder chemotherapeuticum. Wij hebben de directe methode maar korte tijd toegepast, omdat bij de meeste behandelde patiënten het geringe aantal kolonies per buis de bepaling vrijwel waardeloos maakt.

Alle gegevens over resistentie in dit onderzoek berusten op bepalingen volgens de indirecte methode. Wanneer de hoeveelheid bacteriën op de primaire kweekbuizen te gering was om onmiddellijk een resistentiebepaling te kunnen doen, werden de kolonies eerst overgeënt op een aankweekbodem. Voor deze tussenkweek is de eiagar-bodem volgens BEEUWKES (1950) gebruikt. Bij de resistentiebepalingen ten opzichte van Sm en PAS is eveneens van deze voedingsbodem gebruik gemaakt. Daar bij de bereiding hiervan geen hoge temperaturen nodig zijn, heeft deze bodem het voordeel, dat van de bijgevoegde hoeveelheden Sm niet een deel wordt afgebroken. In 1952 en 1953 zijn de resistentiebepalingen voor INH verricht op de bodem volgens LÖWENSTEIN, daarna eveneens op die volgens BEEUWKES. Bij gebruik van deze laatste bodem kwam dikwijls het verschijnsel voor, dat op de buizen met hogere INH-concentraties een aantal kolonies „doorgroeien”.

In samenwerking met ons laboratorium heeft SIRKS (1955) in het Bacteriologisch-Serologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Groningen (Directeur Prof. dr. A. B. F. A. PONDMAN) de invloed bestudeerd, die het gebruik van de verschillende voedingsbodems heeft op de uitslag der resistentiebepalingen voor INH. Hierbij bleek ten eerste dat de resultaten van de routinebepalingen, die in Groningen op de voedingsbodem van HERROLD en in Appelscha op die van LÖWENSTEIN werden verricht, goed overeenstemden. Verder werd bij een nauwkeurige vergelijkingsproef gevonden, dat de groei op de bodems van HERROLD en BEEUWKES gewoonlijk tot een iets hogere

concentratie van INH doorging dan op de bodem van LÖWENSTEIN. De gebruikte methode van bepaling bleek zeer goed reproduceerbare uitkomsten te geven.

Voor onze routinebepaling gebruikten wij buizen met de volgende concentraties aan chemotherapeutica:

INH 0; 0,1; 0,3; 1; 10 en 30 γ /cc.

Sm 0; 1; 10; 30 en 100 γ /cc.

PAS 0; 0,3; 1; 10 en 30 γ /cc.

Deze werden beënt met drie druppels van een suspensie, die verkregen was door bacteriënkolonies fijn te wrijven in aqua destillata met behulp van een buisvormige mortier, de GRIFFITH-tube. Om vergelijkbare uitkomsten te krijgen leek het gewenst de entdosis en dus de suspensiedichtheid zoveel mogelijk constant te doen zijn (Medical Research Council 1953c). Aanvankelijk werd hiertoe de dichtheid van de suspensie op het oog gelijkgemaakt aan de troebelingsgraad van de 2e buis van de schaal van MAC FARLAND. Na 1954 gebeurde deze gelijkstelling nauwkeuriger met behulp van een colorimeter. Door het afwegen van bacteriënkolonies en verdunnen van de gemaakte suspensies bleek ons in een vijftal proeven, dat de gebruikelijke suspensie 6 tot 10 mg bacteriën per cc bevatte, zodat mag worden aangenomen dat de entdosis per buis ongeveer 1 mg was. De resistentiebepalingen werden na 3 weken afgelezen. Uit het grote aantal bepalingen, verricht op bacteriën van onbehandelde patiënten, en uit bepalingen op de stam H37Rv konden voor onze methode de *grenzen van normale gevoeligheid* worden vastgesteld. Op de Sm-reeks bestond bijna altijd groei bij 1 γ /cc, doch niet bij 10 γ en hoger. Op de PAS-reeks had de buis met 0,3 γ /cc hoogstens een lichte groei, veel zwakker dan de controlebuis, terwijl de hogere concentraties onbegroeid bleven, behoudens een soms aanwezige streepvormige groei langs de rand van de voedingsbodem. Bij INH was de variatiebreedte groter. Wanneer de stam een matig sterke groei vertoonde, was dikwijls alleen de controlebuis positief. Bij een krachtig groeiende stam werd ook de buis met 0,1 γ positief, doch steeds met een duidelijk zwakkere groei dan de controlebuis. Op de hogere concentraties verschenen dan gewoonlijk een aantal afzonder-

lijke kolonies, waarvan de maximale aantallen bij 0,3γ 30 en bij 1γ 10 bedroegen. Deze waarnemingen over de „doorgroei” van tegen INH resistente kolonies zijn in overeenstemming met de gegevens van SIRKS en van de Medical Research Council (1953c). Tabel XXI geeft een overzicht van de uitkomsten der INH-resistentiebepalingen bij 234 van onze patiënten, die nooit tevoren met dit medicament waren behandeld. Wanneer van dezelfde patiënt meer dan één bepaling was verricht, is hier die uitkomst weergegeven waarbij de minder gevoelige fracties van de bacteriënpopulatie het sterkst waren gegroeid.

Aantal patiënten	INH-concentraties per cc voedingsbodem					
	0γ	0,1γ	0,3γ	1γ	10γ	30γ
(a) 139	+ of ++	tot 100 kol.	hoogstens enkele kol. tot 30 kol.	tot 10 kol.		
(b) 89	++	+				
(c) 3	++	++	+	+		
(d) 1	++	++	+	+		
(e) 1	++	++	+			
(f) 1	++	++	+	+	+	

TABEL XXI. DE UITKOMSTEN DER INH-RESISTENTIEBEPALINGEN BIJ 234 PATIËNTEN, DIE TEVOREN NIET MET DIT MEDICAMENT WAREN BEHANDELD

++ = aaneengesloten groei

+ = losstaande kolonies, meer dan 100 tot ontelbaar.

Bij latere bepalingen op bacteriën, die tijdens de behandeling werden geïsoleerd, bleken de drie gevallen sub c) normaal gevoelig. Het sputum van de patiënt sub d) werd tijdens de behandeling snel negatief, zodat de juistheid van deze uitkomst niet verder te beoordelen is; de besmettingsbron van deze patiënt is onbekend. Bij de 2 patiënten, aangeduid met e) en f), bevestigden de latere bepalingen de eerder gevonden resistentie. Het geval sub e) betrof een wijkverpleegster, die tuberculosepatiënten had verpleegd. De andere patiënte kan besmet zijn door haar verloofde, die na een chemotherapeutische behandeling in zijn sputum INH-resistente bacteriën had. De 4 gevallen van resistentie onder c) en d) zijn bepaald met de minder goed gestandaardiseerde entdosis (zie voor), de beide andere kwamen voor

in de jaren van betere standaardisatie. Door de later verrichte bepalingen wordt het wel waarschijnlijk, dat althans 3 van de 4 eerstgenoemde berusten op proeffouten.

Bij deze 234 onbehandelde patiënten kon dus slechts in 2 gevallen met zekerheid een verminderde gevoeligheid voor INH worden vastgesteld. Bij verder onderzoek bleken de bacteriën van het geval sub e) een normaal katalasegehalte en een normale virulentie te bezitten, terwijl in het geval sub f) het katalasegehalte verminderd en de virulentie verzwakt was.

Een *vermindering der gevoeligheid* tijdens de behandeling was meestal gemakkelijk te constateren. Wat INH betreft werd als zodanig beschouwd een groei bij 0,1 γ /cc, die ongeveer gelijk was aan de groei op de controlebuis, of het verschijnen van een groot aantal kolonies bij 0,3 γ . Uit de beschrijving bij tabel XXI blijkt, dat deze uitkomsten bij onbehandelde patiënten zeer zelden voorkwamen. Wanneer een dergelijk resultaat werd gevonden, betrof het bijna altijd een patiënt die met INH was behandeld. Latere bepalingen bij dezelfde patiënt gaven als regel dezelfde of een hogere waarde van resistentie aan; uitkomsten van normale gevoeligheid werden na een dergelijk resultaat vrij zelden gezien. Met betrekking tot Sm deed zich dezelfde situatie voor, wanneer er groei werd geconstateerd op de concentratie 10 γ /cc. Hetzelfde gold voor PAS, wanneer er rijke groei verscheen op de buis 0,3 γ of enige groei op 1 γ . Wel kwam het voor, dat een goede beoordeling onmogelijk was door onregelmatig of slecht groeien der bacteriën, dit laatste te beoordelen aan de mate van groei op de buizen zonder chemotherapeutikum. In deze gevallen moest dikwijls het resultaat van een volgende resistentiebepaling worden afgewacht. Wanneer echter de bovengenoemde criteria werden aangehouden, bestond over de vraag van het al of niet bestaan van resistentie in het algemeen geen twijfel.

Meer moeilijkheden werden ondervonden bij het vaststellen van de *hoogte der resistentie*, omdat er in een aantal gevallen onvoldoende overeenstemming was in de resultaten der opeenvolgende bepalingen. Voor de *ongelijkheid der uitkomsten*, die het duidelijkst aanwezig

was bij de bepalingen voor INH, bestaan in de literatuur een aantal verklaringen, die deels de samenstelling van de bacteriënpopulatie, deels de methode van onderzoek betreffen.

Wanneer de tuberkelbacteriën bij een patiënt resistent worden, blijken de populaties in de longafwijkingen (CANETTI 1955) en in het sputum (TOMPSETT 1954, RIST e.a. 1955) in veel gevallen te bestaan uit *mengsels van uiteenlopende gevoeligheidsgraad*. Vooral bij resistentie ten opzichte van INH is dit verschijnsel geconstateerd. In populaties, die volgens de gewone bepalingsmethoden resistent zijn tegen 0,1 tot 1 γ INH per cc, komen volgens genoemde auteurs zelfs dikwijls fracties met een normale gevoeligheid voor.

De grootte van deze fracties is echter niet gemakkelijk te bepalen, omdat de gebruikelijke methoden van resistentiebepaling het nadeel hebben, dat het *aantal kolonies op de buizen te talrijk* is en daardoor niet vergelijkbaar (CANETTI). Deze onderzoeker stelde vast, dat een ontelbaar aantal kolonies op een controlebuis varieerde tussen 400 en 5.000.000. Wanneer bijvoorbeeld slechts 1 % van deze bacteriën resistent is tegen 10 γ INH, zal het aantal kolonies op de buis van deze concentratie variëren tussen 4 en 50.000. In het eerste geval zal hoogstens van een partiële resistentie voor 10 γ worden gesproken, in het laatste geval is echter de groei nauwelijks van de groei op de controlebuis te onderscheiden, zodat de stam waarschijnlijk volkomen resistent genoemd wordt. CANETTI adviseert, evenals RIST e.a. (1955), tot het verdunnen van de bacteriënsuspensies, zodat een resistentiebepaling met een telbaar aantal kolonies ontstaat. In bijzondere gevallen en voor speciale onderzoekingen is een dergelijke meer kwantitatieve methode wel door ons gebruikt (zie MULDER-DE JONG). Omdat de hierbij gevolgde werkwijze echter niet geschikt was voor routine-onderzoek, waren we aangewezen op een zo nauwkeurig mogelijk werken volgens de tevoren beschreven methode.

De beschouwingen van CANETTI maken het duidelijk, dat een *stabilisatie van het aantal kolonies* op de controlebuis de uitkomsten van de bepalingen al beter vergelijkbaar zal maken. De oorzaken van de variaties in de groei moeten gezocht worden in de beëntingsdosis, de kwaliteit van de voedingsbodem en de kweekbaarheid der bacteriën. De variaties in de eerste twee dezer factoren zijn door tech-

nische maatregelen te beperken. Het enten met suspensies, die volgens photometrische bepaling steeds dezelfde troebelheid bezitten, draagt volgens CANETTI belangrijk bij om grote afwijkingen in de beëntingsdosis te voorkomen. De kwaliteit der voedingsbodems is sterk afhankelijk van de nauwkeurigheid bij de fabricage. Ook bij een nauwkeurige en constante werkwijze is echter de kwaliteit van op verschillende data gefabriceerde voedingsbodems niet gelijk. Voor vergelijkingsdoeleinden is het daarom nuttig bij elke serie resistentiebepalingen een constant groeiende laboratoriumstam, bijvoorbeeld H37Rv, mee te enten.

De *verschillen in kweekbaarheid* („viability”) der bacteriën vormen een onberekenbare factor. Het percentage kweekbare bacteriën in een beëntingssuspensie wordt volgens CANETTI reeds beïnvloed door het feit, of de primaire cultuur, waaruit deze suspensie wordt vervaardigd, uit enkele grote of uit vele kleine kolonies bestaat. Verder blijkt dikwijls dat de bacteriën, afkomstig van met INH behandelde patiënten, gestoord zijn in hun mogelijkheid tot vermeerdering (MEISSNER 1956a). Bij INH-resistente bacteriën kan deze beschadiging zeer aanzienlijk zijn (zie ook hoofdstuk III). Omdat het percentage der nog kweekbare bacteriën niet te voorspellen is, zijn in dergelijke gevallen belangrijke verschillen in de begroeiing der controlebuizen niet te vermijden.

De beschadiging van het groeivermogen der bacteriën door INH kan de uitslag van resistentiebepalingen ook nog op andere wijze beïnvloeden. Tegen INH resistente bacteriën *groeien* namelijk dikwijls *langzamer* dan normaal gevoelige (MEISSNER, CANETTI). Wanneer een populatie, bestaande uit een mengsel van gevoelige en resistente bacteriën, enige malen wordt overgeënt, bestaat volgens genoemde schrijvers de kans, dat de gevoelige fractie de resistente terugdringt. Het aantal kolonies op de primaire voedingsbodem is soms zo gering, dat enkele overentingen noodzakelijk zijn om een resistentiebepaling te kunnen doen. De uitslag van een dergelijke bepaling zal dus in een aantal gevallen niet overeenstemmen met de oorspronkelijke verhoudingen in de populatie.

Variaties in de uitslagen van opeenvolgende resistentiebepalingen zouden ook kunnen ontstaan, wanneer er tussen de bacteriënpopula-

ties in de verschillende laesies van een patiënt een duidelijk onderscheid bestond in de graad van ongevoeligheid. Het onderzoek van resectiepreparaten heeft dergelijke verschillen wel aangetoond, maar alleen na chemotherapie van korte duur (literatuur hierover bij MULDER-DE JONG).

Wanneer tijdens de behandeling met INH de gevoeligheid der bacteriën afneemt, komt bij vele patiënten de *stijging der resistentie op een bepaald punt tot stilstand*. Na het beëindigen van de therapie blijft de graad van ongevoeligheid dikwijls maandenlang ongeveer gelijk. Tabel XXII geeft een overzicht van de mate van stabiliteit, die bij dergelijke patiënten in de uitslagen der resistentiebepalingen aanwezig was. Alle patiënten, bij wie de uitkomsten lange tijd om dezelfde waarden schommelden, en bij wie in deze periode minstens 8 bepalingen werden verricht, zijn in deze tabel opgenomen. Tezamen zijn het 25 patiënten met in totaal 321 resistentiebepalingen of gemiddeld 13 per patiënt. De graad van resistentie der onderzochte bacteriënpopulaties is hier, evenals in het verdere gedeelte van dit hoofdstuk, gedefinieerd als de hoogste concentratie van INH, waarbij zich nog meer dan 100 kolonies ontwikkelden (zie ook RIST 1957). De *mate van stabiliteit der uitkomsten* is in tabel XXII op 2 manieren weergegeven. In de eerste plaats is voor iedere patiënt vermeld welk percentage der uitkomsten viel op de bij deze patiënt meest gevonden resistentiewaarde. Gewoonlijk hield deze meest gevonden waarde ongeveer het midden tussen de gevonden waarden. Zoals uit de tabel blijkt, was bij een deel der patiënten het aantal onderzoeken met gelijkluidende uitkomsten betrekkelijk klein. In de meeste gevallen had dan een aanzienlijk deel der onderzochte populaties een resistentie, die in de gebruikte reeks van concentraties (0,1; 0,3; 1; 10 en 30 γ /cc) onmiddellijk op de meest voorkomende volgde. Daarom is voor iedere patiënt ook aangegeven, welk percentage der uitkomsten viel op de 2 opeenvolgende waarden, die gezamenlijk bij deze patiënt het meest voorkwamen.

Bij deze 25 patiënten was de graad van resistentie zeer verschillend. De „meest gevonden waarde” was in 1 geval 0,1 γ /cc, in 1 geval 0,3 γ , in 11 gevallen 1 γ , in 5 gevallen 10 γ en in 7 gevallen 30 γ . Tabel XXII

	Percentages der uitkomsten op de meest gevonden resistentiewaarde							totaal
	30–	40–	50–	60–	70–	80–	90–100%	
Aantal patiënten	4	2	4	2	4	6	3	25

	Percentage der uitkomsten op 2 opeenvolgende resistentiewaarden							totaal
	30–	40–	50–	60–	70–	80–	90–100%	
Aantal patiënten	—	—	—	5	4	4	12	25

TABEL XXII. DE MATE VAN STABILITEIT IN DE UITSLAGEN DER RESISTENTIEBEPALINGEN BIJ 25 PATIËNTEN WIER BACTERIËN LANGE TIJD EEN ONGEVEER GELIJKBLIJVENDE GRAAD VAN INH-RESISTENTIE VERTOONDEN

Voor nadere omschrijving der aanduidingen zie tekst

laat zien dat in de uitkomsten van onze bepalingen bij patiënten met INH-resistentie aanzienlijke variaties voorkwamen, hetgeen op grond van de voorafgaande overwegingen ook wel te verwachten was. Wanneer bij een patiënt de uitkomsten lange tijd om een bepaalde gemiddelde waarde schommelden, viel evenwel het overgrote deel op 2 opeenvolgende concentraties van de resistentiereeks. Wij menen daarom, dat de uitkomsten toch redelijk betrouwbaar waren. Voor een goede beoordeling van de resistentiehoogte was het echter in geval van INH-resistentie gewenst, minstens 3 bepalingen te doen.

DE ONTWIKKELING VAN RESISTENTIE BIJ DE PATIËNTEN VAN DIT ONDERZOEK.

Tabel XXIII geeft een overzicht van *het ontstaan van INH-resistentie in de eerste 3 maanden* van de behandeling. Het aantal patiënten met aangetoonde resistentie is ten eerste vergeleken met het totale aantal in de behandelingsgroepen en ten tweede met het aantal patiënten, bij wie bepalingen konden worden verricht op bacteriën die ± 3 maanden na begin der behandeling werden geïsoleerd uit sputum of maaginhoud.

In vergelijking met de andere groepen blijkt in de groep, die alleen met INH is behandeld, bijzonder veel resistentie ontstaan te zijn.

Therapie- groep	Totaal aantal patiënten (a)	De patiënten, bij wie na 3 maanden resistentie- bepalingen zijn gedaan (b)	Patiënten, bij wie in 3 maanden INH-resis- tentie is ontstaan		
			aantal	% van a)	% van b)
A	94	46	29	31 %	63 %
B	96	24	7	7 %	29 %
C	127	17	4	3 %	24 %
D	104	20	0	0 %	0 %
Totaal	421	97	40	10 %	41 %

TABEL XXIII. HET ONTSTAAN VAN INH-RESISTENTIE IN DE EERSTE 3 MAANDEN DER CHEMOTHERAPEUTISCHE BEHANDELING

Als verklaring zou kunnen dienen, dat twee factoren, die het ontstaan van resistentie bevorderen, speciaal bij de patiënten van groep A veel voorkwamen, namelijk de aanwezigheid van grote cavernes en van ernstige processen, die slecht op de toegepaste therapie hebben gereageerd.

Een onderzoek van de Medical Research Council (1953a) heeft echter aangetoond, dat ook bij geheel vergelijkbare patiëntengroepen de behandeling met alleen INH zich onderscheidt door een frequent optreden van verminderde gevoeligheid. Toen deze therapie 3 maanden was toegepast, bleek 35 % van de totale groep of 62 % van degenen, bij wie bepalingen verricht konden worden, INH-resistent geworden. Bij de hiermee vergeleken groep, die behandeld was met dagelijks 1 gram Sm en 200 mg INH, waren de overeenkomstige percentages respectievelijk 3 en 13. Na een onderzoek van iets minder goed vergelijkbare groepen kwam MEISSNER (1958) tot dezelfde conclusie. Bij een latere „trial” van de Medical Research Council (1955) bleek PAS even werkzaam te zijn als Sm bij het voorkomen van INH-resistentie. De geldigheid van deze conclusies is zeer algemeen aanvaard, zodat bijna ieder, die resistentie wil vermijden, INH gecombineerd met Sm of PAS toedient. Zoals reeds vermeld berust het resistentiewerende effect op de omstandigheid, dat Sm en PAS werkzaam zijn tegen de fractie INH-resistente bacteriën, die primair in elke populatie aanwezig is. Het blijkt echter in bijna ieder

onderzoek, dat ondanks het toepassen van bovenstaande combinaties bij een aantal patiënten toch nog resistentie ontstaat. Op theoretische gronden kan men verdedigen, dat een gelijktijdige behandeling met 3 medicamenten nog veiliger is (zie RIST 1953, Vos 1955 en blz. 98). BERNARD e.a. (1953b) berekenen in dit verband, dat in populaties van minstens 10^{11} bacteriën een aantal voorkomt, dat primair tegen zowel INH als Sm resistent is. Een dergelijk groepje in zulke grote populaties zou dan met het 3e medicament, in casu PAS, bestreden kunnen worden.

In hoeverre een *gelijktijdige behandeling met de 3 medicamenten* de ontwikkeling van resistentie werkelijk verhindert, is uit de literatuur niet duidelijk op te maken. Er zijn 2 factoren, die het overzicht van de situatie bemoeilijken. Ten eerste zijn de gegevens over resistentie bij aldus behandelde patiënten beperkt, omdat zeer velen spoedig negatief worden. Ten tweede is in verschillende artikelen hierover niet duidelijk aangegeven, of de bacteriën aan het begin van genoemde behandeling een normale gevoeligheid bezaten.

Van 59 patiënten, die nooit tevoren chemotherapeutisch werden behandeld, waren in een onderzoek van Vos (1955) na 3 maanden nog 8 positief en geen van hen bleek resistent geworden. BERNARD e.a. (1954a) deelden mee, dat bij de positief blijvende patiënten, die aanvankelijk voor INH gevoelig waren, na 3 maanden behandeling met INH + Sm + PAS in 16 % resistentie was ontstaan. Gezien de verdere gegevens van dit onderzoek is het echter mogelijk, dat bij een aantal van deze patiënten tevoren reeds een verminderde gevoeligheid voor Sm of PAS bestond. LIVINGs (1959) vergeleek het ontstaan van resistentie bij 3 gelijkwaardige groepen, elk van ± 400 patiënten, die behandeld werden met respectievelijk INH + PAS, INH + Sm en INH + Sm + PAS. Na 4 maanden bleek in dezelfde volgorde bij 6, 2 en 5 % der positief gebleven patiënten resistentie tegen INH ontstaan te zijn. Na 8 maanden hadden respectievelijk nog 12, 13 en 18 patiënten positieve sputumcultures en bij 7, 3 en 7 hiervan werd resistentie tegen INH vastgesteld. Deze cijfers maken de indruk, dat de toevoeging van het 3e medicament in bacteriologisch opzicht geen enkel voordeel biedt. De uitkomsten lijken nog des te meer betrouwbaar, omdat de patiënten van dit onderzoek

tevorens nooit met tuberculostatica waren behandeld. Er worden echter in het artikel geen gegevens verstrekt over de gevoeligheid der bacteriën vóór het begin der therapie. Het is dus niet uit te sluiten, dat de resistentie in sommige gevallen primair reeds bestond, omdat de patiënt met resistente bacteriën werd geïnfecteerd. Een ander dubieus punt in dit groot opgezette onderzoek is het feit, dat de bacteriologische bepalingen werden uitgevoerd in een vrij groot aantal laboratoria. Enige twijfel aangaande de waarde der conclusies blijft dus mogelijk.

Volgens tabel XXIII ontstond in de eerste 3 maanden der behandeling bij geen van onze met 3 medicamenten behandelde patiënten (groep D) resistentie tegen INH. In de groepen, welke met 2 medicamenten werden behandeld, was dit bij respectievelijk 7(B) en 4(C) patiënten wel het geval, dat is 29% en 24% van degenen, bij wie na 3 maanden resistentiebepalingen konden worden verricht. Het verschil tussen deze percentages en de 0% in groep D is significant ($P < 0.05$). De betekenis hiervan wordt nog verhoogd door het feit, dat de vorm van tuberculose bij de patiënten van groep D in het algemeen ernstiger was. Ofschoon een aantal patiënten, vooral in groep B, tevoren wel medicamenteus was behandeld, was, voor zover kon worden bepaald, de gevoeligheid voor de gebruikte medicamenten bij ieder normaal (zie blz. 8). De enige patiënten, bij wie voor de aanvang der therapie een verminderde gevoeligheid was geconstateerd (3 gevallen van INH-resistentie, zie blz. 55), hadden na 3 maanden behandeling negatief sputum en komen onder de als resistent beschreven patiënten van tabel XXIII niet voor.

Hoewel onjuistheden door het bestaan van primaire resistentie dus zoveel mogelijk zijn vermeden, mag men de bovengenoemde percentages van de groepen B en C toch niet zonder meer representatief noemen voor een behandeling met 2 medicamenten. Wat het verhinderen der resistentie betreft, blijkt namelijk de therapie in deze groepen niet steeds gelijkwaardig te zijn geweest. Van de 41 patiënten, bij wie na 3 maanden de bacteriële gevoeligheid kon worden bepaald, waren 23 in de voorafgaande periode behandeld met INH + PAS en 18 met INH + Sm. Resistentie tegen INH werd aangetroffen bij respectievelijk 4 en 7 patiënten, of wel 17 en 39%. Het hogere

percentage bij INH + Sm mag volgens de literatuur wel karakteristiek genoemd worden voor de *combinatie van INH met intermitterend Sm*, die wij destijds gaven. Het duidelijkst blijkt dit uit een door de Medical Research Council (1955) gepubliceerd onderzoek, waarin de ontwikkeling van resistentie werd nagegaan bij grote, gelijkwaardige groepen van patiënten, die op verschillende wijze 3 maanden lang met 2 medicamenten waren behandeld. Berekend op het aantal dergenen, bij wie een bepaling mogelijk was, werden de volgende percentages voor INH-resistentie vastgesteld:

na een behandeling met

1 g Sm dagelijks + 200 mg INH dagelijks	9 %
1 g Sm 2× per week + 200 mg INH dagelijks	40 %
20 g PAS dagelijks + 200 mg INH dagelijks	0 %
10 g PAS dagelijks + 200 mg INH dagelijks	8 %

Ofschoon in de groep met intermitterende Sm-toediening wel in een even hoog percentage sputumconversie werd verkregen, waren de resultaten op röntgenologisch gebied bij deze groep duidelijk slechter dan bij hen, die dagelijks Sm kregen. Wegens de uitkomsten van dit onderzoek besloten de Engelse onderzoekers tot afschaffing van de behandeling met intermitterende toediening van Sm. DYE en TUCKER (1956) constateerden ten aanzien van de bacteriële gevoeligheid bij de patiënten van de Veterans Administration overeenkomstige verschijnselen. In 1957 heeft daarna ook deze grote Amerikaanse instelling de toediening van INH met 2 maal per week Sm stopgezet. In verband met deze literatuurgegevens en op grond van het eigen onderzoek heeft men in „Beatrixoord” dezelfde maatregel genomen.

Uit het bovenstaande vloeit voort, dat het significante verschil tussen de percentages van groep D en de groepen B en C weinig zegt over het voordeel van de drievoudige combinatie. Het verschil tussen groep D (0 %) en de categorie met PAS en INH behandelde patiënten van de andere groepen (17 %) is bijna significant (P iets meer dan 0.05). Dat de behandeling met 3 medicamenten het resistent worden beter verhinderde dan de toediening van 2 medicamenten, hebben we dus niet kunnen bewijzen.

Tabel XXIV geeft een globaal overzicht van onze waarnemingen

over het ontstaan van INH-resistentie gedurende de gehele behandelingsstijd. Daarbij is een patiënt geplaatst in de rubriek „gevoelig” als de bacteriën, welke 3 maanden of later na het begin van de behandeling uit zijn sputum of maaginhoud werden geïsoleerd, steeds een normale gevoeligheid hadden. In de kolom „onbekend” komen alle patiënten voor, bij wie slechts in de eerste 2½ maand resistentiebepalingen mogelijk waren, waarbij hun bacteriën normaal gevoelig bleken; verder degenen, bij wie geen bepaling kon worden verricht. De kolom „resistent” bevat alle patiënten, bij wie gedurende de behandeling het ontstaan van INH-resistentie werd vastgesteld.

Therapie-groep	Totaal aantal patiënten (a)	Gevoeligheid ten opzichte van INH				
		Onbekend	Gevoelig (b)	Resistent		
				aantal (c)	% van (a)	% van (b+c)
A	94	35	15	44	47 %	75 %
B	96	70	16	10	10 %	38 %
C	127	108	12	7	6 %	37 %
D	104	83	19	2	2 %	10 %
Totaal	421	296	62	63	15 %	50 %

TABEL XXIV. DE FREQUENTIE, WAARIN TIJDENS DE GEHELE CONSERVATIEVE BEHANDELING HET ONTSTAAN VAN INH-RESISTENTIE WERD GECONSTATEERD
Voor de omschrijving van „onbekend”, „gevoelig” en „resistent” zie tekst.

Wanneer men de tabellen XXIII en XXIV vergelijkt, blijkt dat bij 23 patiënten de resistentie pas na de 3e maand ontstaan of althans ontdekt is. De verhoudingen tussen de percentages der verschillende behandelingsgroepen zijn door deze toevoeging nauwelijks gewijzigd. Dit betekent, dat de gecombineerde behandeling het resistent worden ook in de verdere maanden grotendeels heeft verhinderd.

Zoals reeds werd vermeld, krijgt men uit sommige onderzoeken de indruk, dat zich bij *patiënten die onder gecombineerde therapie langdurig positief blijven*, dikwijls toch resistentie ontwikkelt. Uit de tabellen van LIVINGs (1959) blijkt bijvoorbeeld, dat na een behandeling van 8 maanden met PAS en INH 58 % van de positief gebleven patiënten een verminderde gevoeligheid voor INH ver-

toont. Bij de groep, welke met PAS, Sm en INH is behandeld, bedraagt dit aantal 39 %. De percentages, welke men uit de tabellen bij een artikel van DYE en TUCKER (1956) kan afleiden, zijn van dezelfde orde van grootte.

Onze eigen ervaringen op dit gebied zijn zeer beperkt, omdat meestal het sputum spoedig negatief werd. Bij slechts 12 van de met gecombineerde therapie behandelde patiënten waren na de 6e maand van de behandeling resistentiebepalingen mogelijk. Er bleek in 5 gevallen een verminderde gevoeligheid voor INH te bestaan, namelijk bij 2 van groep B, 2 van C en 1 van D. Normaal gevoelig waren gebleven 3 van B, 2 van C en 2 van D. WESTERGREN (1958) meent, dat er gemiddeld na 60 dagen INH-resistentie optreedt wanneer dit middel alleen wordt toegediend, na 120 dagen als het samen met PAS of Sm wordt gegeven en na 210 dagen als de combinatie van 3 middelen wordt toegepast.

Al deze gegevens hebben betrekking op patiënten die langdurig bacteriën blijven uitscheiden, dus op een groep, die onvoldoende op de therapie reageert. Hoe de verhoudingen liggen bij de overige patiënten, kan men op 2 manieren te weten komen, namelijk door het *onderzoek van resectiepreparaten* en door *waarnemingen bij het recidief*. Wat het eerste punt betreft zijn hier die patiënten van betekenis, die in hun periode van positiviteit altijd normaal gevoelige bacteriën in het sputum hadden, en die preoperatief minstens 6 maanden met gecombineerde chemotherapie werden behandeld. In het onderzoek van MULDER-DE JONG werden in 19 van dergelijke gevallen bacteriën uit de laesies gekweekt, en 4 hiervan bleken thans een verminderde gevoeligheid voor INH te bezitten.

Bij een aantal patiënten, die na hun vertrek uit het sanatorium recideerden, konden wij eveneens het bestaan van een tevoren niet bekende resistentie vaststellen (zie hoofdstuk VI). Dat was onder anderen het geval bij 3 van de 5 patiënten, die tijdens hun voorafgaande opname met gecombineerde therapie waren behandeld. Hoe de situatie is in de grote groep van patiënten, die niet gerecidiveerd zijn en bij wie men geen bacteriën uit een resectiepreparaat kan kweken, valt moeilijk te beoordelen.

De hoogte, die de resistentie tegen INH bereikte, varieerde van geval tot geval aanzienlijk. Bij sommige patiënten van groep A was na een behandeling van 3 maanden reeds een ongevoeligheid voor 10 of 30 γ /cc ontstaan. Bij anderen werd deze hoogte pas bereikt na een geleidelijke stijging, die 6 of meer maanden duurde.

Soms ontstond na 2 of 3 maanden toediening van alleen INH een resistentie tegen 1 γ /cc, die onveranderd op deze hoogte bleef, ondanks het feit dat de INH-therapie nog verscheidene maanden werd voortgezet. Bij 1 patiënt van groep A werden de bacteriën na 5 maanden resistent tegen 0,3 γ . Hij kreeg daarna verschillende combinaties van INH, Sm en PAS toegediend, maar bleef maandenlang positief sputum houden. Het opmerkelijke in dit geval was, dat na een INH-behandeling van in totaal 19 maanden de resistentie niet verder was gestegen.

Wanneer bij een patiënt resistentie tegen INH was geconstateerd, was het therapeutische effect van een voortgezette behandeling met dit medicament in het algemeen gering. Slechts aan een betrekkelijk klein aantal dergelijke patiënten hebben wij lange tijd INH gegeven met het doel hun bacteriënflora hoog resistent en daardoor minder virulent te doen worden (zie verder). Volgens MEISSNER en KRACHT (1956b) wordt in het algemeen de graad van resistentie hoger, naarmate de INH-behandeling langer heeft geduurd. Zowel uit het artikel van deze auteurs als uit de bovenbeschreven waarnemingen bij onze patiënten blijkt echter, dat er in dit opzicht *aanzienlijke individuele verschillen* bestaan. De oorzaak hiervan is nog niet voldoende opgehelderd. Sinds men weet, dat een groot deel van het INH in het lichaam van sommige patiënten snel wordt omgezet in onwerkzame verbindingen (HUGHES e.a. 1955), heeft men gezocht naar de invloed van deze factor. Dat de bereikte graad van resistentie inderdaad samenhangt met de grootte van de biologisch actieve INH-fractie in het serum, is intussen door de onderzoeken van SCHMIEDEL (1958) en van CANETTI en GROSSET (1958b) wel waarschijnlijk gemaakt. Bij de patiënten van ons onderzoek konden op dit gebied geen bepalingen worden verricht.

Een bacteriënpopulatie, die gedeeltelijk tegen INH resistent is, verandert dikwijls van samenstelling wanneer ze herhaaldelijk wordt

overgeënt op een voedingsbodem, die geen INH bevat (MEISSNER 1956/57). Omdat de sensibele fractie meestal krachtiger is en sneller groeit dan de resistente, gaat zij op den duur gewoonlijk overwegen, zodat de populatie als geheel steeds meer de kenmerken krijgt van een normaal gevoelige stam. Heterogene populaties komen, zoals reeds vermeld, in de laesies van de patiënt (CANETTI 1955) en in de sputa (RIST e.a. 1955) betrekkelijk veel voor. Het is aannemelijk, dat in deze laesies een dergelijke ontwikkeling kan plaats hebben in het geval dat de bacteriën zich na het staken van de behandeling blijven vermeerderen. Uitgebreide waarnemingen op dit gebied konden wij niet doen. Een deel van de patiënten met resistente bacteriën werd namelijk onder verdere medicamenteuze behandeling toch nog negatief, een kleine groep overleed, terwijl bij een aantal andere sputumconversie ontstond door een operatieve behandeling. Er blijven tenslotte 17 patiënten over, bij wie *de resistentie meer dan ½ jaar kon worden gecontroleerd in de periode, dat ze niet meer met INH werden behandeld*. Een belangrijke daling werd slechts in 1 geval waargenomen. De bacteriën van deze patiënte waren na een INH-behandeling van 3 maanden ongevoelig geworden voor 10 γ /cc, een waarde, die door verschillende bepalingen kon worden bevestigd. Na een periode met negatief sputum trad bij haar een reactivering op, en de hierbij geïsoleerde bacteriën bleken meermalen slechts resistent tegen 0,1 γ /cc. In de tussenliggende periode van 25 maanden was bij haar geen INH-therapie meer toegepast. Van de 17 patiënten had juist deze patiënte verreweg de langste waarnemingsperiode. Daarnaast bleken bij het naonderzoek (hoofdstuk VI) de bacteriën van 2 gerecidiveerde patiënten, die tijdens hun opname niet als resistent bekend waren, in hoge mate ongevoelig voor INH, namelijk voor 10 en 30 γ /cc. Hun therapievrije periode was respectievelijk 2½ en 3½ jaar, maar beide waren ze in het sanatorium langer met INH behandeld dan de bovenbeschreven patiënte, namelijk 9½ en 7 maanden.

In overeenstemming met de verwachting ontstond naar verhouding vaker resistentie tegen INH dan tegen Sm of PAS. Dit is het beste na te gaan bij de patiënten die van begin af met gecombineerde therapie

zijn behandeld, dus de groepen B, C en D. Voor zover wij tijdens de sanatoriumopname konden vaststellen, ontstond bij hen 19 maal een resistentie tegen INH en 6 maal een *resistentie tegen Sm of PAS*. Een gevoeligheidsvermindering voor deze laatste medicamenten trad nooit op, als er niet tevens een afgenomen gevoeligheid voor INH bestond. In 3 gevallen werd de resistentie tegen Sm of PAS gelijktijdig met de INH-resistentie ontdekt. In de 3 andere gevallen lag er een periode van respectievelijk 2, 3 en 4 maanden tussen. Wanneer INH tegelijk met Sm of PAS in een voedingsbodem aanwezig is, verhindert het, zoals vermeld, de ontwikkeling van Sm- of PAS-resistente tuberkelbacteriën (RIST 1953). De bovenstaande waarnemingen bij onze patiënten zijn hiermee wel in overeenstemming.

ENIGE KLINISCHE FACTOREN BIJ HET ONTSTAAN DER ONGEVOELIGHEID.

Volgens de algemene ervaring ontstaat resistentie het meest frequent en het snelst bij caverneuze processen (BERNARD e.a. 1949, DOUMA 1953, LOTTE en POUSSIER 1953). FOX en SUTHERLAND (1955) stelden vast, dat *de grootte van de cavernes* hierbij van betekenis is (zie blz. 97). In de tabellen XXV en XXVI wordt met onze gegevens de invloed van deze factoren nagegaan. De patiënten zijn in beide tabellen ingedeeld volgens de grootte van hun caverneuze afwijkingen bij

Caverneklasse	Therapiegroep					
	A		B+C		D	
	Aantal patiënten	Resistent geworden	Aantal patiënten	Resistent geworden	Aantal patiënten	Resistent geworden
Zonder caverne	3	3	5	0	—	—
1e Klasse	3	1	10	2	—	—
2e Klasse	10	4	16	9	2	0
3e Klasse	30	21	10	0	18	0
Totaal	46	29	41	11	20	0

TABEL XXV. DE BETREKKING TUSSEN HET ONTSTAAN VAN INH-RESISTENTIE IN DE EERSTE 3 MAANDEN EN DE ERNST VAN DE CAVERNEUZE AFWIJKINGEN BIJ DIE PATIËNTEN, BIJ WIE RESISTENTIEBEPALINGEN KONDE WORDEN VERRICHT

het begin van de behandeling. In tabel XXV is het aantal patiënten, bij wie de bacteriën na 3 maanden behandeling resistent bleken tegen INH, betrokken op het totale aantal, waarbij op dat tijdstip bepalingen verricht konden worden. Tabel XXVI betreft het aantal patiënten, bij wie gedurende de hele behandeling het ontstaan van INH-resistentie is geconstateerd, op het totale aantal patiënten van het onderzoek.

Caverneklasse	Therapiegroep					
	A		B+C		D	
	Aantal patiënten	Resistent geworden	Aantal patiënten	Resistent geworden	Aantal patiënten	Resistent geworden
Zonder caverne	13	4=31 %	91	1= 1 %	12	1=8 %
1e Klasse	10	4=40 %	50	5=10 %	13	0=0 %
2e Klasse	29	8=28 %	61	9=15 %	44	0=0 %
3e Klasse	42	28=67 %	21	2=10 %	35	1=3 %
Totaal	94	44	223	17	104	2

TABEL XXVI. DE FREQUENTIE VAN HET ONTSTAAN VAN INH-RESISTENTIE TIJDENS DE GEHELE CONSERVATIEVE BEHANDELING IN BETREKKING TOT DE ERNST DER CAVERNEUZE AFWIJKINGEN

De eerste tabel betreft alleen die groep patiënten, waarbij op een bepaald tijdstip gevoeligheidsbepalingen mogelijk waren. De tweede is minder exact, omdat hierin ook de grote groep patiënten is betrokken, waarbij de bacteriële gevoeligheid tijdens de behandeling niet kon worden bepaald. Een nadeel van de eerste tabel is echter, dat de aantallen in de verschillende groepen te klein zijn om conclusies te kunnen trekken.

Bij vergelijking van de beide tabellen krijgt men de indruk dat in de groepen B, C en D de aanvankelijke cavernegrootte weinig betekenis heeft gehad voor het ontstaan van resistentie. Het is niet zo, dat dit absoluut in strijd is met de onderzoeken die een dergelijk verband wel hebben aangetoond, omdat deze eigenlijk alle betrekking hebben op een behandeling met 1 medicament. De patiënten met ernstige caverneuze afwijkingen die met alleen INH zijn behandeld, vallen ook bij ons op door een naar verhouding frequent ontstaan van

resistentie. Het is evenwel niet zeker, dat de oorspronkelijke cavernegrootte hierbij de beslissende factor is geweest. De 3e klasse van groep A bevat namelijk een groot deel van de 36 patiënten, die al voor de komst van het INH lange tijd bij ons onder behandeling waren en die voor het merendeel op verschillende vormen van therapie onvoldoende hadden gereageerd (zie hoofdstuk I).

In verband hiermee kan men de vraag stellen *in hoeverre tijdens de periode van het onderzoek het ontstaan van resistentie samenging met een onvoldoende reactie op de therapie*. Als criterium voor dit laatste kan men nemen een weinig veranderde uitscheiding van bacteriën of het niet genezen van cavernes. De bacteriënuitscheiding moet worden nagegaan bij een groep patiënten met overeenkomstige cavernegrootte en identieke behandeling. Het meest geschikt hiervoor is de grote groep met ernstige caverneuze afwijkingen, die alleen met INH is behandeld. Deze bevat in totaal 30 gevallen, waarbij de betreffende gegevens van de eerste 3 maanden bekend zijn. De sterkte van de bacteriënuitscheiding kan men daarbij volgens de omschrijving op blz. 82 onderscheiden in 2 graden, „sterk” en „zwak positief”. Terwijl bij de aanvang van de behandeling het sputum van al deze patiënten „sterk positief” was, was dit na 3 maanden bij 8 van hen tot „zwak” afgenomen. Van deze bleken 2 resistent geworden (25 %), tegen 18 of 82 % van de groep, die sterk positief bleef. Dit verschil is significant ($P = 0,001$). Bij de andere categorieën van ons onderzoek wijzen de cijfers weliswaar in dezelfde richting, maar zijn de aantallen te klein voor een statistische beoordeling. Het bestaan van deze correlatie is ook door FOX en SUTHERLAND (1955) aangetoond. JENSEN e.a. (1954) zijn tot een zelfde conclusie gekomen en schrijven, dat resistentiebepalingen in de eerste 3 maanden van een behandeling overbodig zijn wanneer de hoeveelheid bacteriën in het sputum regelmatig afneemt. Ze adviseren in dit verband om wekelijks een microscopisch preparaat te maken.

De relatie tussen bacteriële gevoeligheid en cavernegenezing is in tabel XII (blz. 56) nagegaan. Daarbij werd geconcludeerd, dat in de categorieën met aangetoonde INH-resistentie naar verhouding de laagste genezingspercentages werden bereikt. In groep A was

deze relatie zonder meer duidelijk, in de andere groepen waren de aantallen te klein voor een statistische beoordeling.

Volgens onze ervaring ging dus inderdaad het ontstaan van resistentie vaak gepaard met een onvoldoende reactie op de therapie. Het vraagstuk van oorzaak en gevolg komt in het volgende gedeelte aan de orde.

DE BETEKENIS VAN HET RESISTENT WORDEN DER BACTERIËN VOOR HET VERDERE VERLOOP VAN HET ZIEKTEPROCES.

De *meningen* op dit gebied zijn *zeer verdeeld*. Sommige onderzoekers (MACDERMOTT 1957, FREERKSEN 1958) achten het ontstaan van verminderde gevoeligheid een verschijnsel van ondergeschikte betekenis, anderen (RIST 1957, CROFTON 1958) zien het als een zelfstandige factor, die een beslist ongunstige invloed uitoefent op het resultaat van de therapie. De eerstgenoemden menen, dat resistentie moet worden beschouwd als *een gevolg van een onvoldoend reageren en niet als de oorzaak* ervan. Volgens FREERKSEN ligt de werkelijke oorzaak in een te geringe weerstand van het macro-organisme. Hij meent, dat bij een ernstige ziekte-toestand de bacteriostatische en bactericide werking der geneesmiddelen niet toereikend zijn om de bacteriën voldoende te bestrijden. Wanneer in een dergelijk geval de geneesmiddelenwerking onvoldoende wordt ondersteund door de natuurlijke afweermechanismen van de patiënt, zal bacteriële resistentie het gevolg zijn. Volgens MACDERMOTT betekent resistentie, dat de bacteriën een bepaalde tijd in aanraking zijn geweest met het geneesmiddel en dat ze zich desondanks hebben kunnen handhaven. Verderreikende consequenties op klinisch gebied zijn er volgens hem uit de bevinding niet te trekken.

Wanneer CANETTI (1958a) het vraagstuk behandelt van het ontstaan van resistentie onder INH-therapie, sluit hij zich gedeeltelijk bij deze onderzoekers aan. In een onbehandelde caverne van middelmatige grootte zijn volgens hem 10^7 tot 10^9 bacteriën aanwezig en 100 tot 1000 hiervan zullen INH-resistente mutanten zijn. Of deze laatste groep zich tijdens de therapie zal kunnen vermeerderen tot een grote resistente populatie, is van verschillende factoren afhankelijk.

De algemene immuniteitstoestand van het organisme is vermoedelijk één hiervan. Zijn advies is om bij de therapie geen risico te nemen, en van begin af de mutanten door een 2e chemotherapeuticum te bestrijden. Hij acht het dus waarschijnlijk, dat combinatietherapie de invloed van resistentie-bevorderende factoren zal uitschakelen. CROFTON neemt in dezen een absoluut standpunt in, wanneer hij zegt, dat door goed gedoseerde combinatietherapie resistentie kan worden vermeden. Hij acht het van veel belang om deze te vermijden, omdat hij evenals RIST overtuigd is, dat *elke graad van resistentie afbreuk doet aan het effect van de therapie*. RIST baseert zijn mening op proeven, waaruit blijkt dat geringe graden van resistentie de uitwerking van de therapie reeds belangrijk belemmeren (zie blz. 101). CROFTON voert aan, dat tijdens de behandeling van patiënten met hoge zowel als lage graden van resistentie dikwijls verschijnselen optreden, die hij criteria noemt voor het falen van de therapie. Het zijn de volgende 4 symptomen: dalen en daarna stijgen van het bacteriëngehalte van het sputum, ontstaan van resistentie tegen een 2e medicament, klinische achteruitgang, verergering van de röntgenologische afwijkingen.

Voorafgaande aan een omschrijving van ons standpunt volgt eerst een overzicht van de *ongunstige verschijnselen*, die wij *bij het ontstaan van INH-resistentie* zagen optreden.

Een *aanvankelijke daling van het aantal bacteriën, gevolgd door een stijging*, is al bij tabel XVI aan de orde geweest. Daar betrof het 4 patiënten, die in de 3e en 4e maand negatief sputum hadden, en daarna meermalen achtereen positief waren. Van deze bleken er 2 resistent te zijn.

Meestal kwam echter bij „dalen en stijgen” geen tijdelijke negativiteit voor. In groep A werd het verschijnsel waargenomen bij 16 patiënten, die allen voor het begin van de therapie een sterk positief sputum hadden. Nadat in de 1e en meestal ook in de 2e maand het bacteriëngehalte aanzienlijk was gedaald, begon het soms in de 2e, doch meestal in de 3e of 4e maand weer te stijgen, dikwijls tot de vroegere hoogte. In 13 van de 16 gevallen viel de toeneming van het aantal bacteriën ongeveer samen met het optreden van resistentie. In 2 van

de overige 3 gevallen werd een verminderde gevoeligheid respectievelijk 2 en 3 maanden later vastgesteld. Behalve genoemde 16 patiënten waren er nog 4, bij wie het aantal bacteriën na aanvankelijk te zijn gedaald ongeveer van de 3e maand af op dezelfde hoogte bleef. Ook bij deze 4 bleek het einde van de verbetering samen te gaan met de verschijning van resistente bacteriën. Bij onze patiënten, die alleen INH kregen, werd het optreden van resistentie dus dikwijls begeleid door een ongunstige wending in het verloop van de bacteriënuitscheiding, namelijk in 19 van de 44 gevallen.

Op röntgenologisch gebied werden trouwens overeenkomstige verschijnselen waargenomen. Bij 21 van de 44 resistent geworden patiënten van groep A kwam namelijk *de aanvankelijke verkleining der cavernes tot stilstand*. Doordat in 1952 bij de INH-behandeling maandelijks een foto werd genomen, kon worden vastgesteld, dat dit afbreken van de verbetering in vele gevallen ongeveer samenviel met de vermindering van de bacteriële gevoeligheid. Vaker dan bij het sputum bleef echter de bereikte verbetering behouden, namelijk in 9 gevallen. In de overige 12 gevallen ontstond er binnen 2 maanden weer een vergroting van de caverne(s), dikwijls met verbreding van de wand. Bij in totaal 13 gevallen kwamen deze ongunstige wendingen op röntgenologisch en bacteriologisch gebied bij dezelfde patiënt gecombineerd voor. Bij de andere patiënten was slechts 1 van de verschijnselen aanwezig, wat gewoonlijk hierop neerkwam, dat òf het sputum òf de cavernes geheel niet op de therapie hadden gereageerd.

In de groepen B, C en D werd het ontstaan van INH-resistentie slechts in 4 van de 19 gevallen begeleid door een van de bovengenoemde verschijnselen. Het is mogelijk, dat de werking van het 2e (en 3e) medicament ongunstige reacties heeft verhinderd.

Niet allen, die hierover onderzoeken hebben gedaan, vonden het ontstaan van INH-resistentie zo dikwijls verbonden met ongunstige wendingen in het klinisch of bacteriologisch beloop van de ziekte. FOX en SUTHERLAND (1955) bijvoorbeeld hebben een dergelijke correlatie niet kunnen vaststellen, JOINER e.a. (1952) en COATES e.a. (1953) daarentegen wel, evenals CROFTON (zie boven). Het vraagstuk of deze reactiveringen van het proces in alle gevallen werkelijk

ernstig zijn, kan voor het moment buiten beschouwing blijven. Ons inziens is door de bovengenoemde waarnemingen voldoende aangetoond, dat *het ontstaan van INH-resistentie als zodanig een ongunstige invloed kan uitoefenen op het ziektebeloop*.

Van andere ongunstige verschijnselen, die bij INH-resistentie relatief vaak zijn waargenomen, zoals het openblijven van cavernes, het positief blijven van het sputum, het op eenzelfde vrij ongunstig peil blijven van het proces, een geleidelijke achteruitgang of enkele meer acute verergeringen, is strikt genomen niet te *bewijzen*, dat ze het rechtstreeks gevolg zijn van de resistentie. In deze gevallen immers is er dikwijls geen samengaan in de tijd van ontstaan. Daar komt bij, dat er redenen zijn om aan te nemen, dat de verminderde gevoeligheid vooral zal optreden bij patiënten met geringe natuurlijke afweerkrachten tegen de infectie (zie boven). Deze geringe afweerkrachten zouden de werkelijke oorzaak kunnen zijn van de meeste ongunstige verschijnselen bij deze patiënten. De resistentie is dan een belangrijke bijkomende factor, die een effectieve beïnvloeding van dit klinische beloop sterk bemoeilijkt.

Het is tot nu toe dus onzeker, welke relatie er bestaat tussen resistentie en falen van de behandeling. Uit de ervaringen met gecombineerde therapie weten we echter, dat het optreden van beide grotendeels is te voorkomen.

Dat sommige onderzoekers het optreden van resistentie tegen INH weinig bezwaarlijk achten, ligt aan de omstandigheid, dat *deze gevoeligheidsvermindering in een aantal gevallen gepaard gaat met een virulentieafname der bacteriën*. MEISSNER (1956a) heeft aangetoond, dat een verminderde pathogeniteit voor de cavia vooral voorkomt bij stammen met een hoge graad van resistentie en een laag katalasegehalte. Het verschijnsel uit zich in een regressie van de haarden, die bij de aanvankelijke bacteriënuitsaaiing in het lichaam van het proefdier ontstaan. Deze verminderde pathogeniteit blijkt volgens BERNARD e.a. (1955) niet alleen te gelden voor de cavia, maar ook voor andere diersoorten, zoals konijn, aap, varken; niet echter voor sommige rassen van witte muizen. *In hoeverre ze ook geldt voor de mens* is nog een omstrede vraag. Tussen het experiment en de

kliniek bestaat bovendien dit belangrijke verschil, dat in bijna alle proeven het gezonde proefdier deze bacteriën van buiten af toegediend krijgt, terwijl de kliniek veelal te maken heeft met de mens, in wiens lichaam zich deze bacteriën hebben kunnen ontwikkelen. OESTREICHER e.a. (1955) hebben er op gewezen, dat wanneer INH-resistente patiënten met dit medicament worden doorbehandeld, er bij hen zelden uitbreidingen van het proces ontstaan, terwijl hun algemene toestand ondanks de blijvende bacteriënuitscheiding goed blijft. BERNARD e.a. (1957) zijn van mening, dat een virulentievermindering wel gepaard gaat met een zekere mate van stabiliteit in het longproces, maar dat de verzwakt virulente bacteriën zeker in staat zijn om in de cavernes, waarin ze zijn ontstaan, de ontsteking te onderhouden. De prognose van deze patiënten lijkt hen daarom toch niet gunstig.

Zoals in dit hoofdstuk reeds is uiteengezet, bestaan er tussen de patiënten aanzienlijke individuele verschillen in de hoogte van de INH-resistentie en in de homogeniteit van de bacteriënpopulatie. Het gevolg is, dat er ook belangrijke verschillen in virulentie voorkomen. Volgens RIST e.a. (1955) zal de virulentie van de populatie feitelijk bepaald worden door haar meest virulente fractie. OESTREICHER e.a. menen, dat wanneer patiënten van het begin af behandeld worden met minstens 8 mg INH per kg lichaamsgewicht, er bij hen geen populaties ontstaan met lage resistentiegraden en behouden virulentie. BERG (1958) vermeldt echter, dat over de hoogte van de resistentie, die zal ontstaan, weinig te voorspellen is, en dat ook bij langdurige behandeling met alleen INH in een aantal gevallen de populaties gedeeltelijk gevoelig blijven.

Bij 30 patiënten met INH-resistente bacteriën, die wij gedurende 16 tot 28 maanden konden waarnemen en bij wie vele virulentiebepalingen werden verricht (MULDER 1957), werden bij 20 alleen bacteriën van verminderde virulentie aangetroffen. Gedurende deze tijd bleef bij 13 van deze laatste groep de toestand vrijwel stabiel met open cavernes en positief sputum. Er overleden 3 van de 20 aan een niet-tuberculeuze aandoening, terwijl bij de overige 4 met voortgezette chemotherapie genezing werd bereikt. Van de 10 patiënten met bacteriën van niet verminderde virulentie genazen 8

op deze manier, terwijl de andere 2 aan een progressieve tuberculose overleden. Van de genoemde 30 gevallen behoren 12 tot de in dit onderzoek beschreven patiënten.

Daarnaast zijn er in hoofdstuk V en VI 2 gevallen beschreven, waarbij een tamelijk ernstig lokaal recidief optrad, terwijl het sputum slechts bacteriën van geringe virulentie bevatte.

Het is dus wel waarschijnlijk, dat de bij de cavia waargenomen virulentieafname van INH-resistente bacteriën in zoverre ook voor de mens geldig is, dat meestal de afwijkingen langdurig stationair blijven en uitzaaiingen zelden optreden. Enkele patiënten blijken echter tegen deze bacteriën een zo geringe weerstand te hebben, dat hun proces zich toch steeds verder uitbreidt (BERG 1957).

Daarnaast moet worden vastgesteld, dat bij de aanwezigheid van alleen verzwakt-virulente bacteriën met medicamenteuze behandeling tot nu toe vrij zelden genezing bereikt is.

Concluderend komt het ons voor, dat het gewenst is resistentie te vermijden. Dit doel werd bij de patiënten van dit onderzoek het best benaderd door een gelijktijdige behandeling met de 3 medicamenten. Wanneer bij niet genezende gevallen resistentie tegen INH ontstaan is, bovendien andere chemotherapeutica niets blijken uit te richten en chirurgisch ingrijpen niet mogelijk is, is een langdurig voortgezette behandeling met INH aan te raden. Wegens de kans, dat vanuit kleine nog virulente fracties of door mutatie de virulentie van de populatie op den duur weer zal toenemen, moet deze INH-behandeling lang worden voortgezet en eventueel herhaald.

Vanwege het feit, dat bij een goede gecombineerde behandeling slechts bij een gering aantal patiënten INH-resistentie wordt gevonden, lijkt het mede in verband met mogelijke toxiciteit, niet gewenst om de dagelijkse INH-dosis te verhogen van 4 tot minstens 8 mg per kg lichaamsgewicht (zie ook CANETTI en GROSSET 1958b).

Hoofdstuk V

Recidief in het sanatorium; het eindresultaat der behandeling

In de voorgaande hoofdstukken is uiteengezet onder welke omstandigheden cavernegenezing werd bereikt en sputumconversie voorkwam. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van het verdere ziektebeloop bij de patiënten bij wie zowel cavernegenezing als sputumconversie had plaats gevonden. Tevens wordt besproken, hoe de eindtoestand van de hele groep chemotherapeutisch behandelde patiënten was geworden bij vertrek uit het sanatorium. Hiertoe is dit hoofdstuk in 2 onderdelen gesplitst:

- A. Recidief in het sanatorium.
- B. Het eindresultaat der behandeling.

A. Recidief in het sanatorium.

Het begrip recidief is in hoofdstuk III reeds ter sprake gekomen. Daar betrof het alle patiënten, die in de 3e en 4e maand van de behandeling negatief sputum hadden en bij wie het sputum later weer positief werd. In het algemeen zal men liever van recidief spreken wanneer aan de herverschijsning der bacteriën een langere periode van negativiteit en röntgenologische stabiliteit is voorafgegaan. In verband daarmee zal hier onder recidief worden verstaan een verslechterring van het röntgenbeeld of een herverschijsning van bacteriën, die optrad, nadat de cavernes verdwenen waren en nadat het sputum reeds 3 maanden microscopisch en cultureel negatief was geweest. Wanneer echter zonder veranderingen op de röntgenfoto het sputum slechts éénmaal en alleen microscopisch zwak positief (+ 1 of + 2) was, is dit bij een nog in het sanatorium verblijvende patiënt niet een recidief genoemd.

Er is geen onderscheid gemaakt tussen een herverschijsning van bacteriën tijdens en na de periode van chemotherapie. Wel is in hoofdstuk III gebleken, dat bij een weer positief worden na vroegtijdig staken van de therapie de meest typische reactiveringen van het proces optraden. De met weinig symptomen gepaard gaande hernieuwde positiviteit tijdens of na een langdurige behandeling kan echter

Therapie-groep	Nummer	Veranderingen in het röntgenbeeld
A	1	Ontstaan van een opheldering in een kaashaard
	2	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een stervormig litteken
	3	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een niet-homogeen litteken
	4	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een niet-homogeen litteken
	5	Vergroting van een kaashaard
	6	Uitbreiding kaashaard en ontstaan van een opheldering daarin
	7	Vergroting van een kaashaard
	8	Activering van een gereinigde zeer dunwandige caveerne, haemopte
	9	Bronchoscopisch: rode gezwollen bronchuswand
	10	Ontstaan van een nieuwe haard met opheldering
	11	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een niet-homogeen litteken
	12	Ontstaan van een opheldering in een kaashaard
	13	Activering van een gereinigde zeer dunwandige caveerne
	14	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een niet-homogeen litteken
	15	Vergroting van een kaashaard
	16	Geen zichtbare veranderingen
B	17	Vergroting van een kaashaard en ontstaan van een caveerne
	18	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een niet-homogeen litteken
	19	Verdichting in een haardencomplex
	20	Ontstaan van een opheldering in een volgelopen caveerne
	21	Vergroting en activering van een groep kaashaardjes
	22	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een haardvormig litteken
	23	Verbreiding van een bandvormige schaduw
	24	Vergroting van een kaashoudend litteken
	25	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een volgelopen caveerne
	26	Ontstaan van een groep nieuwe haardjes
	27	Geen veranderingen
	28	Ontstaan van een opheldering in een kaashaard
	29	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een volgelopen caveerne
	30	Geen veranderingen
	31	Geen veranderingen
	32	Geen veranderingen
C	33	Geen veranderingen
	34	Verbreiding van een langwerpige schaduw
	35	Ontstaan van een infiltraat om een haard
	36	Vergroting van een paar haarden
	37	Geen veranderingen (haemoptoë)
	38	Ontstaan van een opheldering in een haard
	39	Ontstaan van een opheldering in een niet-homogeen litteken
	40	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een niet-homogeen litteken
	41	Vergroting van een kaashaard
	42	Ontstaan van een nieuwe caveerne uit een haardvormig litteken
	43	Vergroting van een kleine kaashaard
	44	Ontstaan van een opheldering in een kleine haard
D	45	Verdichting in een groepje haarden
	46	Ontstaan van een infiltraat om een haard
	47	Verbreiding van een langwerpige haard
	48	Geen veranderingen
	49	Vergroting en verdichting van een groep haardjes
	50	Geen veranderingen
	51	Activering van een kleine lokale empyeemrest
	52	Geen veranderingen
	53	Geen veranderingen
	54	Vergroting van een haard
	55	Ontstaan van een opheldering in een groot haardvormig litteken
	56	Haardvergroting

TABEL XXVII. DE RÖNTGENOLOGISCHE EN BACTERIOLOGISCHE WAARNEMINGEN BIJ 56 IN
 * Het cijfer tussen haakjes geeft het aantal positieve kweekproeven aan

Sputum microscopisch	Kweek sputum of maaginhoud*	Gevoeligheid der bacteriën t.o.v. INH
+2, +1	+ (2)	10 γ +
+2	+ (2)	gevoelig
+3, +2	+	10 γ +
+3	+ (2)	30 γ +
negatief	negatief	
+1	+ (2)	gevoelig
negatief	negatief	
negatief	negatief	
+1	negatief	
+3	+	gevoelig
+3, +4	+ (2)	gevoelig
+3	+ (2)	gevoelig
negatief	+	onbekend
+2, +2	+	10 γ +
negatief	negatief	(Tevoren 1 γ +))
+2, +1	negatief	(Tevoren 1-10 γ +))
+3	+	gevoelig
negatief	+	0,3 γ +
negatief	negatief	
negatief	negatief	
negatief	negatief	
+1	negatief	
negatief	negatief	
+2	negatief	
negatief	+	gevoelig
negatief	negatief	
+1	+ (2)	0,1 γ +
+2, +3	+	gevoelig
+2	negatief	
+1	+ (3)	gevoelig
negatief	+ (2)	0,3 γ +
+1	+ (3)	gevoelig
+3	negatief	
negatief	+	gevoelig
negatief	negatief	
negatief	negatief	
+2	negatief	
+2	negatief	
negatief	negatief	
+5	+	gevoelig
+1	negatief	
negatief	negatief	
negatief	negatief	
negatief	negatief	
+1	negatief	
+1	negatief	
+1	negatief	
+1, +1	negatief	
negatief	negatief	
+2, +2	negatief	
(pus) +1	negatief	
+1, +2	negatief	
+3	negatief	
+3	negatief	
negatief	negatief	
+1	negatief	

evengoed een uiting zijn van activiteit van het tuberculeuze proces en mag om deze reden in een overzicht van recidieven niet ontbreken. De 56 aldus gedefiniëerde gevallen van recidief zijn samengevat in tabel XXVII.

Per therapiegroep gerekend loopt het aantal maar weinig uiteen. Dit is gedeeltelijk schijn, want in de groepen A en B hebben aanzienlijk minder patiënten dan in de groepen C en D de gestelde

	Therapiegroep				Totaal aantal
	A	B	C	D	
a. Herverschijsning van een vroegere caverne; sputum +2 of meer, sputumkweken positief	2, 3, 4, 11, 14,		40		6
b. Ontstaan van een geheel nieuwe caverne		17			1
c. Ontstaan van een op- heldering in een kaas- haard	1, 6, 12	28	38, 44		6
d. Ontstaan van nieuwe haarden of infiltraten	10	26	35	46	4
e. Herverschijsning van een vroegere caverne; sputum +1 of negatief, desnoods +2, maar dan de bacteriënniet kweekbaar		18, 20, 22, 25, 29	39, 42	55	8
f. Vergroting van bestaande haarden of littekens	5, 7, 15	19, 21 23, 24	34, 36 41, 43	45, 47 49, 54, 56	16
g. Activering van een open genezen caverne	8, 13				2
h. Sputum of maaginhoud positief, geen röntgenologische activiteit	16	27, 30 31, 32	33, 37	48, 50 52, 53	11
i. Overige	9			51	2
Totaal aantal gevallen	16	16	12	12	56
Positieve kweekproef bij:	10 = 69%	8 = 50%	2 = 17%	0	20 = 36%

TABEL XXVIII. DE 56 RECIDIEFGEVALLEN, GERANGSCHIKT NAAR HUN VERSCHIJSSELEN VAN ACTIVITEIT

De vet gedrukte nummers betreffen patiënten, bij wie in de recidiefperiode positieve kweekproeven voorkwamen.

voorwaarde, namelijk een periode van verdwenen cavernes en 3 maanden negatief sputum, bereikt.

DE WIJZE, WAAROP HET PROCES RECIDIVEERDE.

Van groep A naar groep D gerekend is er in röntgenologisch en bacteriologisch opzicht een geleidelijke afnemning van de ernst van het recidief. Tabel XXVIII geeft dat samengevat weer, waarbij de getallen de nummers zijn uit de voorgaande tabel.

Wanneer men de recidieven tegelijk van röntgenologische en van bacteriologische zijde beziet, zou men de categorieën a) tot en met d) als meer ernstige kunnen stellen tegenover de rest als lichtere recidieven. Therapiegroep A heeft dan 56 % van zijn recidieven in de aldus gedefiniëerde ernstige categorie, B 19 %, C 33 % en D 8 %. De *recidieven van cavernes* hebben we over 2 categorieën verdeeld, a) en e). In a) is de caverne weer verschenen met bacteriologische bevindingen, die bij een actieve caverne behoren, namelijk sputum minstens + 2 en kweekbare bacteriën. In de categorie e) daarentegen zijn de bacteriologische verschijnselen voor een caverne ongewoon gering geweest, met microscopisch weinig bacteriën, die soms ook niet kweekbaar waren. Röntgenologisch moeten 3 van de 8 gevallen van categorie e) van de opname af gerekend worden tot de „dikwandige” cavernes (zie hoofdstuk II), waarbij dit zwak positieve sputum niet ongewoon is. Van de resterende 5 gevallen tonen 4 bij het recidief een beeld dat enigszins afwijkt van het gewone beeld van een actieve caverne, namelijk ongeveer als beschreven is voor een deel van de lang behandelde cavernes, die geen bacteriën meer uitscheiden (zie hoofdstuk II). Bij de één is de holte niet „kratervormig”, bij de ander is het een tamelijk vage ring, bij nog weer een ander is maar een deel van de inhoud van de volgelopen caverne verdwenen (zie de afb. 7 tot 16). Dit cavernebeeld is trouwens niet altijd gepaard gegaan met zwak positieve sputa, want 2 van de 6 cavernes uit de categorie a) hebben ook dit beeld getoond tijdens het recidief.

De geringe bacteriologische verschijnselen in categorie e) kunnen mogelijk verklaard worden uit het feit, dat al deze patiënten tot de groepen B, C en D behoren, waarbij de chemotherapie intensiever

en langduriger is geweest dan bij de patiënten van categorie a), die bijna allen tot therapiegroep A behoren. In hoofdstuk VI zal namelijk blijken, dat de geringe activiteit van deze soort cavernerecidieven, die ook door R. COHEN (1957) en door PUECH e.a. (1959) zijn beschreven, waarschijnlijk een gevolg is van langdurige inwerking der chemotherapeutica.

Ook de reactivering van open genezen cavernes (g) is met zeer geringe bacteriologische verschijnselen gepaard gegaan. In geval nr. 13 werd in een pauze van de therapie de tamelijk onduidelijk geworden cavegnecontour plotseling weer beter zichtbaar, terwijl een sputumkweek uit dezelfde tijd positief bleek. Een behandeling van 5 maanden met INH en pyrazinamide deed de cavegneomtrek weer bijna onzichtbaar dun worden. De patiënt heeft het sanatorium 4 jaar geleden verlaten en een recidief heeft zich niet weer voorgedaan. Bij de andere open genezen cavegne is het begrip recidief enigszins twijfelachtig. In een pauze van de chemotherapie trad namelijk bij patiënt nr. 8 een zeer grote haemoptoe op, waarbij op de foto de dunne ring door een dichte wal werd omgeven. Tuberkelbacteriën zijn daarbij niet aangetoond, evenmin een infectie met andere micro-organismen. Bij deze patiënt is enige maanden later een thoracoplastiek aangelegd en de bloeding heeft zich niet herhaald. De mogelijkheid van een aspergillus-ontwikkeling in de holte is destijds (1953) niet overwogen. Tabel XXIX geeft aan, welke cavernelittekens in het sanatorium gerecidiveerd zijn.

De in het sanatorium gevormde cavernelittekens		
	Totaal aantal	Nog in het san. gerecidiveerd
Stervormige en kleine haardvormige littekens	218	3 = 1 %
Onduidelijke littekens	46	0 = 0 %
Volgelopen cavernes	41	2 = 5 %
Littekens met opheldering	49	8 = 16 %
Bullae en sclereuze cystes	22	2 = 6 %
Tijdelijk bestaande bullae en sclereuze cystes	11	
Totaal	387	15 = 4 %

TABEL XXIX. DE GENEZINGSVORMEN DER CAVERNES (zie tabel XIII) EN HUN RECIDIEF-FREQUENTIE IN HET SANATORIUM

Tijdens de sanatoriumbehandeling bleken dus de littekens met opheldering verreweg het minst betrouwbaar. Daarop volgen de volgelopen cavernes en de vormen van open genezing, die in het sanatorium ongeveer dezelfde recidiefneiging getoond hebben als de haarden met opheldering, waarvan er 5 op een totaal van 84 reactiveerden (hoofdstuk II). De kleine en onduidelijke littekens hebben zich belangrijk stabiel gedragen. Voor berekeningen over de stabiliteit der littekens zijn bovengenoemde gegevens echter weinig geschikt, want de tijden van waarneming variëren sterk door het uiteenlopende tijdstip van ontstaan der littekens en door het toepassen van chirurgische therapie.

Wanneer na een tijd van consolidatie de foto *nieuwe haarden of een haardvergroting* toont, is een goede differentiële diagnostiek nodig, vooral als de resultaten van het bacteriologische onderzoek een activering van het tuberculeuze proces niet bevestigen. In een sanatoriumbevolking, waarvan ongeveer 10 % een astmatische aanleg vertoont (SLUITER, ISRAËLS, geciteerd door ORIE, 1957), zullen zeker longaandoeningen kunnen ontstaan, die niet door tuberkelbacteriën zijn veroorzaakt. Bij iedere uitbreiding van het proces op de röntgenfoto is daarom een onderzoek naar banale flora in het gewassen sputum nodig, eventueel aangevuld met een serologisch onderzoek naar virusinfecties. Tijdens hun sanatoriumverblijf is bij 40 van de 421 patiënten uit dit onderzoek een niet-tuberculeuze bacteriële bronchitis vastgesteld. Bij het constateren van de 56 gevallen van recidief werd nooit gelijktijdig een dergelijk infect gevonden. Wel werd een dergelijke infectie bij 6 van hen op andere tijden vastgesteld. Steeds zal men ook aan longtumoren moeten denken bij elke uitbreiding of vorming van een haard. Ten aanzien van nieuw ontstane haarden is dat zeker belangrijk, want bij deze recidieven kwamen maar 5 gevallen voor, waarbij een nieuwe tuberculeuze haard (4) of caverne (1) ontstond. Het is nuttig om hier de beschouwing uit te breiden tot die patiënten, bij wie nieuwe haarden zijn ontstaan vóór de periode van 3 maanden stabiliteit bereikt was. Er zijn dan 2 groepen voor wie een uitzondering moet worden gemaakt, namelijk 1° de patiënten die binnen een maand na begin van de chemotherapie een

uitzaaiing of activering kregen, en 2° de gevallen in zeer ernstige toestand, die in het sanatorium aan tuberculose gestorven zijn. Bij deze laatste 10 patiënten ontstonden geleidelijk nieuwe haarden en cavernes. Rekent men deze laatste 2 groepen niet mee, dan zijn er slechts 7 patiënten, bij wie vóór de periode van 3 maanden stabiliteit één of meer nieuwe haarden ontstonden. MITCHELL (1953) heeft het percentage berekend van de röntgenologisch zichtbare uitzaaiingen bij de patiënten, opgenomen in de jaren 1946–1951 in het Amerikaanse Trudeau-Sanatorium. In de jaren 1947–1951 was dat 14–24 % per jaar, berekend op het aantal aanwezige patiënten met actieve tuberculose. In 1952 daalde dat getal op 4,6 %. In dat laatste jaar waren alle aanwezige patiënten lang met Sm en PAS behandeld, hetgeen in de voorafgaande jaren niet het geval was. De daling was volgens de auteur waarschijnlijk een gevolg van deze nieuwe therapie. Uit het voorgaande volgt, dat men bij het ontstaan van nieuwe haarden tijdens en korte tijd na een chemotherapeutische behandeling, moet onderzoeken of deze wel van tuberculeuze aard zijn.

Bij verdere beschouwing van tabel XXVIII valt op, dat een zo groot deel van de 43 röntgenologisch zichtbare verergeringen recidieven van bestaande haarden of cavernes zijn, namelijk 38, of 88 %. BERNARD e.a. (1959b) en DISSMANN (1959) hebben het *veelvuldig voorkomen van deze recidieven „in situ”* beschreven bij chemotherapeutisch behandelde patiënten, die uit de behandeling zijn ontslagen. R. COHEN (1957) vermeldt, dat op een aantal van 130 echte reactiveringen, tijdens min of meer ambulante chemotherapie ontstaan, 103 een verergering waren van bestaande laesies (79 %). Het komt er dus op neer, dat in het algemeen het niet zichtbaar aangetaste deel van de long voor langere tijd uitstekend wordt beschermd, maar dat in sommige gevallen het proces in een bepaalde haard niet is uitgedoofd.

In hoeverre een verminderde pathogeniteit der bacteriën een rol speelt bij de geringe neiging tot uitzaaiing, is niet goed na te gaan. Vooral BERNARD (1955) heeft gewezen op de mogelijkheid, dat de tegen INH resistente bacteriën nog wel een lokale pathogeniteit

bezitten, maar niet in staat zouden zijn om in gezond longweefsel haarden te vormen. Bij slechts 19 patiënten van de gerecidiveerde groep van 56 hebben we resistentiebepalingen kunnen doen op bacteriën, die zij bij hun recidief produceerden; bij velen, vooral in groep D, bleken de microscopisch gevonden bacteriën onkweekbaar. Van genoemde 19 bestond er bij 12 een normale gevoeligheid voor INH, de overige 7 waren in zeer uiteenlopende mate tegen INH resistent, waarbij 4 een sterke graad van ongevoeligheid toonden ($10\gamma/\text{cc}$ of meer). Van 2 andere gevallen (nrs. 15 en 16) is ons bekend, dat ze vóór hun recidief meermalen een tegen INH resistente flora in hun sputum hadden; hun bacteriën waren nu evenwel niet kweekbaar. Bij geen van deze 9 met waarschijnlijk of zeker tegen INH resistente bacteriën ontstonden er nieuwe haarden in gezond weefsel, bij 2 van de 12 niet-resistente gevallen ontstonden wel dergelijke haarden (de nrs. 10 en 17).

Met behulp van de röntgenfoto's, van de resultaten van het bacteriologisch onderzoek en soms van klinische gegevens zoals hoest, koorts, haemoptoë, is in een sanatorium goed vast te stellen, op welk tijdstip de reactivering aan de dag treedt. In 1 geval was dat niet duidelijk, maar de overige 55 zijn in tabel XXX ingedeeld naar de maand, waarin hun recidief vaststelbaar werd.

jan.	febr.	mrt.	apr.	mei	juni	juli	aug.	sept.	okt.	nov.	dec.
3	2	9	7	9	6	0	5	1	3	7	3
5		16		15		5		4		10	

TABEL XXX. JAARGETIJD EN RECIDIEF IN HET SANATORIUM.

Vat men de maanden samen in 3 perioden van 4 maanden, dan waren er:

november tot en met februari 15 recidieven = 27 % van het totaal
 maart tot en met juni 31 „ = 56 % „ „ „
 juli tot en met oktober 9 „ = 16 % „ „ „

Deze verschillen zijn statistisch significant ($P < 0,02$). MITCHELL (1953) vond bij zijn patiënten, die niet met chemotherapie behandeld werden, eveneens een hoger aantal recidieven in winter en voorjaar.

De oorzaken voor deze seizoenverschillen zijn duister. Gezien het betrekkelijk trage verloop van de tuberculeuze ontsteking is het bovendien mogelijk, dat sedert het begin der reactivering enige weken of maanden verlopen zijn, eer deze door patiënt of arts kan worden vastgesteld.

HET VERDERE ZIEKTEBELOOP.

Van de 56 patiënten vertrokken 2 tegen advies zonder verdere behandeling, namelijk een echtpaar, dat vrijwel gelijktijdig recidiveerde. Bij 54 werd de chemotherapie hervat of voortgezet, dikwijls met INH + Sm + PAS, of er werd bij aangetoonde of vermoede resistentie een ander middel aan de therapie toegevoegd, zoals pyrazinamide, viomycine, tetracycline of cycloserine. In plaats van INH werd vaak Nupasal toegediend, PAS werd nogal eens intraveneus gegeven.

Bij 11 patiënten leek het binnen 3 maanden gewenst een resectie te verrichten, bij 1 een thoracoplastiek. De resecties verliepen gunstig, de plastiek werd verricht bij een ernstige patiënt met sterk INH-resistente bacteriën van verminderde virulentie, die daarna wisselend positief en negatief bleef en zo naar huis vertrok. Bij 5 anderen bleek na 3 maanden de vooruitgang in röntgenologisch of bacteriologisch opzicht onvoldoende, zodat 4 maal een resectie en 1 maal een thoracoplastiek verricht werd. Verder waren bij 5 wel de cavernes weer gesloten en het sputum negatief, maar werd er wegens de resterende afwijkingen toch geopereerd: 3 maal een resectie, 2 maal een plastiek. Alleen chemotherapeutisch werden 31 patiënten behandeld. Bij een deel van hen was door de verspreidheid der afwijkingen of de slechte longfunctie geen operatie mogelijk. In andere gevallen was operatie overbodig, wanneer namelijk alleen het sputum positief was geweest, of de röntgenologische afwijkingen weer voldoende verbeterd waren. Met 30 ging het goed, 1 hield soms zwak positief sputum.

Van de 56 vertrokken dus 2 niet genezen en tegen advies, 2 anderen na lange behandeling met nog positief sputum. Van de overige 52 ondergingen 22 wegens het recidief een resectie of thoracoplastiek, 1 een pneumothoraxbehandeling, 31 ontvingen alleen chemotherapie.

Van deze 56 patiënten kregen er 7 na hun ontslag nog weer een recidief. Dit betrof 6 gevallen, die voor hun eerste recidief niet, en één geval, dat daarvoor wel geopereerd was. Hoewel dit voor de chirurgische behandeling schijnt te pleiten, dient bedacht te worden, dat juist degenen, die niet geopereerd konden worden door de verspreide ligging van hun afwijkingen, mogelijk ook door de aard van hun aandoening meer tot recidief neigden.

Samenvattend kan gezegd worden, dat de recidieven in het sanatorium voorkwamen bij een heterogene groep patiënten, waarbij de voorafgaande behandeling aanzienlijke verschillen had vertoond, en dat ze varieerden in soort en ernst. De meeste echter waren niet ernstig. Er waren veel recidieven „in situ”. De resultaten van de verdere behandeling waren in het algemeen goed.

B. Het eindresultaat der behandeling.

Tabel XXXI geeft een overzicht van het resultaat der sanatorium-behandeling. „S.C.V.” is een afkorting voor S(putum) C(onversie), (Cavernes) V(erdwenen). Hiermee wordt bedoeld, dat het sputum minstens 3 maanden negatief was en dat de cavernes één van de vroeger beschreven genezingsvormen hadden aangenomen. Er zijn hiermee geen bepaalde eisen aan de niet caverneuze afwijkingen gesteld, noch aan de mate van resorptie, aan de contouren, of aan de homogeniteit van hun beelden op de röntgenfoto. De resorptie en de verscherping van de haardbegrenzing behoren gewoonlijk tot de eerste verschijnselen der genezing, maar het komt voor, dat de caverneverdwijning een hele tijd aan deze veranderingen voorafgaat.

S.C.V. neemt als kenmerk ongeveer dezelfde positie in als „target point” in de Amerikaanse literatuur. De omschrijving van „target point” in de Protocols van de Veterans Administration (1958) bevat behalve de bovengenoemde eisen voor S.C.V. nog een eis betreffende de resorptie van niet-necrotische tuberculeuze afwijkingen, waardoor dit begrip dichter bij genezing staat, maar moeilijker hanteerbaar is dan S.C.V.

Het leek ons geoorloofd deze toestand van sputumconversie en caverneverdwijning als criterium te gebruiken voor het aannemen

van een zekere mate van genezing. De chemotherapie werd in het algemeen pas beëindigd als ook de haarden röntgenologisch een voldoende stabiliteit hadden verkregen, welke niet in maat of getal is uit te drukken. De duur der chemotherapie was echter niet alleen hiervan afhankelijk, maar richtte zich ook naar geleidelijk veranderende inzichten.

Het voortbestaan van de toestand S.C.V. tijdens en na de medicamenteuze behandeling kan ongemerkt overgaan in de genezing. Soms werd deze ontwikkeling onderbroken door hernieuwde bacteriënuitscheiding of door ongunstige veranderingen op de röntgenfoto. Deze gebeurtenissen zijn alle als recidief beschouwd en als zodanig in deel A van dit hoofdstuk en in hoofdstuk VI beschreven. Tabel XXXII geeft de resultaten van de conservatieve behandeling in verkorte vorm weer. Bij de „conservatief genezen” gevallen zijn inbegrepen de patiënten, welke na een recidief in het sanatorium met medicamenteuze behandeling de toestand S.C.V. weer bereikt hebben. De overige gerecidiveerde patiënten zijn bij de conservatief niet genezen gevallen gerekend. Zoals uit de opschriften boven de kolommen van tabel XXXII blijkt, zijn de geopereerde patiënten ingedeeld naar de toestand, waarin ze voor de operatie verkeerden. Als deze S.C.V. was, zijn ze bij de conservatief genezen patiënten gerekend, als deze nog niet S.C.V. was, bij de conservatief niet genezen patiënten. De mogelijke onjuistheden, welke ontstaan door het bij elkaar tellen van wel en niet geopereerde gevallen zijn in wezen dezelfde als die in tabel VII betreffende de caverneverdwijning. In de toelichting bij deze tabel werd beredeneerd, dat de betreffende factoren elkaar ten dele opheffen. De kleine groep van vervroegd vertrokken patiënten is op dezelfde wijze ingedeeld als de geopereerde patiënten. Zonder nadere aanduiding is deze indeling ook in de volgende 6 tabellen toegepast. De ononderbroken toediening van 2 of 3 medicamenten heeft volgens tabel XXXII de hoogste conservatieve genezingspercentages doen ontstaan (groep C en D). Verder heeft na een behandeling met de kuren B, C en D ongeveer de helft van de patiënten het sanatorium genezen verlaten zonder een operatie te ondergaan. Groep D, waarin de ernstigste patiënten uit de jaren 1954 tot 1956 zijn ondergebracht, bereikte in dit opzicht het hoogste percentage.

Therapie- groep	Toestand der patiënten aan het einde van de behandeling met bedrust en chemotherapie						Patiënten bij wie bovendien resectie- of collapstherapie is toegepast			
	Aantal patiënten (a+b+c+e)	Overleden (a)	Niet gezezen ver- trokken (b)	Toestand S.C.V.* wel bereikt,		Toestand S.C.V.* niet bereikt, daar- om resectie- of collapstherapie toegepast (e)	Totaal (d+e)	Overleden na ingreep (g)	Niet gezezen ver- trokken (h)	Genezen ver- trokken (i)
				totaal (c)	daarna nog resectie- of collapstherapie toegepast (d)					
A	94	10	5	30	5	49	54	1	2	51
B	96	—	6	72	25	18	43	—	—	43
C	127	—	1	115	52	11	63	2	1	60
D	104	—	3	88	28	13	41	—	3	38
Totaal	421	10	15	305	110	91	201	3	6	192

TABEL XXXI. ALGEMEEN OVERZICHT VAN HET RESULTAAT DER BEHANDELING

* Conversie van het sputum en verdwijning van de cavernes

Therapie- groep	Totaal aantal patiënten	Conservatief niet genezen of preoperatief niet S.C.V. (kolom- men a+b+e, tabel XXXI)	Conservatief wel genezen of preoperatief S.C.V. (kolom c, tabel XXXI)	Zonder resectie- of collaps- therapie genezen vertrokken (c—d, tabel XXXI)
A	94 = 100 %	64 = 68 %	30 = 32 %	25 = 27 %
B	96 = 100 %	24 = 25 %	72 = 75 %	47 = 49 %
C	127 = 100 %	12 = 9 %	115 = 91 %	63 = 50 %
D	104 = 100 %	16 = 15 %	88 = 85 %	60 = 58 %
Totaal	421 = 100 %	116 = 28 %	305 = 72 %	195 = 46 %

TABEL XXXII. VERKORT OVERZICHT VAN TABEL XXXI.

Therapie- groepen	Aantal en grootte der aanvankelijk aanwezige cavernes (caverneklasse)							
	Zonder caverne		1e klasse		2e klasse		3e klasse	
	totaal	conservatief genezen	totaal	conservatief genezen	totaal	conservatief genezen	totaal	conservatief genezen
A	13	7 = 54 %	10	4 = 40 %	29	10 = 34 %	42	9 = 21 %
B	34	29 = 85 %	19	16 = 84 %	34	21 = 62 %	9	6 = 67 %
C	57	55 = 96 %	31	27 = 87 %	27	22 = 81 %	12	11 = 92 %
D	12	12 = 100 %	13	10 = 77 %	44	40 = 91 %	35	26 = 74 %
Totaal	116	103 = 89 %	73	57 = 78 %	134	93 = 69 %	98	52 = 53 %

TABEL XXXIII. CONSERVATIEVE GENEZING EN AANTAL EN GROOTTE DER AANVANKELIJK AANWEZIGE CAVERNES (Caverneklasse, zie hoofdstuk I)

Aan de hand van enige tabellen zal nu *de invloed van enkele factoren op het voorkomen van conservatieve genezing* worden nagegaan, namelijk:

1. aantal en grootte der aanvankelijk aanwezige cavernes (caverne-klasse);
2. ongevoeligheid der bacteriën voor INH, Sm en PAS;
3. uitgebreidheid der oorspronkelijk aanwezige afwijkingen;
4. totale duur der voorafgaande ziekteperiodes.

Bij de behandeling van de onderwerpen cavernegenezing en sputum-conversie bleken de factoren sub 1) van aanzienlijke betekenis te zijn. Tengevolge hiervan komen de uitkomsten en de conclusies van de hoofdstukken II en III duidelijk tot uiting in tabel XXXIII, die de betrekking weergeeft tussen conservatieve genezing en *caverneklasse*. In grote lijnen herkent men in deze tabel dan ook de uitkomsten van de tabellen nrs. VII en XX.

In de tabellen XXXIV tot en met XXXVII is verband gelegd tussen resistentie en eindresultaat der conservatieve behandeling. De eerste 2 betreffen *resistentie tegen INH*, de 2 andere resistentie tegen INH, Sm en PAS. In tabel XXXIV hebben „gevoelig,” en „resistent” betrekking op de bacteriën, die ± 3 maanden na begin van de behandeling geïsoleerd zijn uit sputum of maaginhoud. De 3 patiënten uit de groepen C en D, bij wie reeds voor het begin van onze behandeling een verminderde gevoeligheid voor INH bestond, zijn hierin ook als „resistent” opgenomen. Evenals in hoofdstuk IV is elke graad van verminderde gevoeligheid resistentie genoemd.

Therapie- groep	Totaal aantal patiënten	Gevoelig voor INH		Resistent tegen INH	
		aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen
A	46	17	6 = 35 %	29	3 = 10 %
B	24	17	12 = 71 %	7	1 = 14 %
C	19	13	12 = 92 %	6	6 = 100 %
D	21	20	13 = 65 %	1	0

TABEL XXXIV. CONSERVATIEVE GENEZING BIJ DE PATIËNTEN, BIJ WIE NA 3 MAANDEN BEHANDELING DE GEVOELIGHEID VOOR INH BEPAALD KON WORDEN

Therapiegroep	Totaal aantal patiënten	Onbekend		Gevoelig voor INH		Resistent tegen INH	
		aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen
A	94	35	20 = 57 %	15	6 = 40 %	44	4 = 9 %
B	96	70	58 = 83 %	16	12 = 75 %	10	2 = 20 %
C	127	106	96 = 91 %	12	11 = 92 %	9	8 = 89 %
D	104	82	74 = 90 %	19	12 = 63 %	3	2 = 67 %

TABEL XXXV. GEVOELIGHEID VOOR INH EN CONSERVATIEVE GENEZING

Voor omschrijving zie tekst

Tabel XXXV bevat in de laatste kolom alle patiënten, wier bacteriën te eniger tijd gedurende de opname INH-resistent bleken te zijn. Als eis voor „gevoelig” is gesteld, dat de bacteriën, die 3 maanden of later na het begin van de behandeling werden geïsoleerd, een normale gevoeligheid voor INH bezaten. In de kolom „onbekend” komen alle patiënten voor, bij wie slechts in de eerste 2½ maand resistentiebepalingen mogelijk waren, waarbij de bacteriën gevoelig bleken en verder de patiënten, die steeds negatief waren.

De uitkomsten van tabel XXXIV en XXXV stemmen overeen met die van tabel XII betreffende het verband tussen caverneverdwijning en resistentie en tevens met de gegevens over het ontstaan van resistentie bij slecht genezende gevallen (zie hoofdstuk IV). In de groepen A en B (tabel XXXV) blijkt een significant geringer aantal conservatieve genezingen voor te komen onder de patiënten, bij wie INH-resistentie werd vastgesteld dan onder hen, wier bacteriën langdurig gevoelig bleven ($P = 0,002$). Bij het beperkte aantal patiënten van de groepen C en D valt dit verschil geheel weg.

De categorie, bij wie al spoedig geen resistentiebepalingen meer mogelijk waren, had als geheel de beste resultaten. In groep D is hun resultaat zelfs significant beter dan dat der patiënten, bij wier bacteriën lange tijd een normale gevoeligheid voor INH kon worden vastgesteld ($P = 0,02$). Conservatieve genezing trad blijkbaar vaker op bij de patiënten, die vroeg negatief werden, dan bij hen, die langere tijd gevoelige bacteriën bleven uitscheiden. Bij deze laatsten echter heeft misschien operatief ingrijpen het intreden van conservatieve genezing in een aantal gevallen verhinderd. De ervaring met positief blijvende patiënten in voorafgaande jaren zijn hier ongetwijfeld van invloed geweest op de indicatiestelling tot operatie.

In de beide volgende tabellen is geen onderscheid gemaakt tussen resistentie tegen INH en tegen Sm of PAS. Er is gezocht naar verband tussen *meervoudige resistentie* en het behandelingsresultaat van de chemotherapie.

Bij de oorspronkelijke indeling van de patiënten in de groepen A, B, C en D is rekening gehouden met tevoren bestaande resistentie

Therapie- groep	Totaal aantal patiënten	Resistentie aan het begin van de behandeling							
		Resistentie afwezig		Resistent tegen 1 medicament		Resistent tegen 2 of meer medicamenten		Onbekend	
		aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen
A'	84	20	5 = 25 %	27	7 = 26 %	19	4 = 21 %	18	10 = 56 %
B'	101	56	42 = 75 %	9	5 = 56 %	2	1 = 50 %	34	27 = 79 %
C'	126	92	84 = 91 %	6	4 = 67 %	2	1 = 50 %	26	23 = 89 %
D'	110	88	74 = 84 %	4	3 = 75 %	2	1 = 50 %	16	14 = 88 %

TABEL XXXVI. HET VERBAND TUSSEN DE AANVANKELIJKE GEVOELIGHEID VOOR INH, Sm EN PAS, EN CONSERVATIEVE GENEZING

Therapie- groep	Totaal aantal patiënten	Het maximale aantal resistenties, dat per patiënt is vastgesteld							
		Resistentie afwezig of onbekend		Resistent tegen 1 medicament		Resistent tegen 2 medicamenten		Resistent tegen 3 medicamenten	
		aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen
A'	84	31	15 = 48 %	17	6 = 35 %	18	3 = 17 %	18	2 = 11 %
B'	101	83	68 = 82 %	10	6 = 60 %	6	1	2	0
C'	126	114	104 = 91 %	8	6 = 75 %	3	2	1	0
D'	110	101	86 = 85 %	5	3 = 60 %	1	1	3	2

TABEL XXXVII. RESISTENTIE TEGEN ÉÉN OF MEER DER 3 MEDICAMENTEN INH, Sm EN PAS, VÓÓR OF TIJDENS DE BEHANDELING AANGETOOND, EN CONSERVATIEVE GENEZING

tegen Sm en PAS (zie hoofdstuk I). In totaal 15 van de 421 patiënten zijn daardoor anders geklasseerd dan hun behandelingsschema aangaf. Wil men de invloed van bij het begin van de behandeling bestaande resistenties nagaan, dan moeten deze 15 patiënten in andere groepen worden ondergebracht, zodat het gebruik van 1, 2 of 3 medicamenten de enige maatstaf voor de indeling is. De nieuwe groep A' bevat dan 84, B' 101, C' 126 en D' 110 patiënten (totaal 421). Tabel XXXVI deelt de patiënten in naar het aantal middelen, waartegen hun bacteriën aan het begin van de behandeling ongevoelig bleken. Vervolgens deelt tabel XXXVII de patiënten in naar het aantal resistenties, dat voorzover bekend hun bacteriën tijdens de conservatieve behandeling uiteindelijk hebben verworven. Evenals in de andere tabellen hebben deze gegevens alleen betrekking op tuberkelbacteriën, die tijdens de opnameperiode uit sputum of maaginhoud zijn gekweekt. De groepen „geen resistentie” en „onbekend” zijn hier samengevoegd.

Uit de cijfers van tabel XXXVI blijken de genezingspercentages bij alle vormen van combinatietherapie lager te zijn, indien er aan het begin van de behandeling één of meer resistenties bestonden. De getallen zijn echter te klein voor het aantonen van significante verschillen. Er is een aanduiding in de uitkomsten, dat aanvankelijk bestaande resistentie tegen één medicament reeds een ongunstige factor is. De gunstige resultaten bij de patiënten met onbekende gevoeligheid zijn in overeenstemming met de uitkomsten van tabel XXXV. Het ontstaan van resistentie bij niet genezende patiënten van groep A' en B' (zie tabel XXXVII) is bevorderd door zeer lang voortgezette of herhaalde perioden van chemotherapie. In groep A' is het verband tussen het aantal der verworven resistenties en mislukking van de chemotherapie zeer duidelijk. In groep B' is deze correlatie waarschijnlijk ook aanwezig, maar minder goed te beoordelen door het geringere aantal resistente gevallen. Voor de groepen C' en D' geldt dit laatste nog in sterkere mate.

Voor zover resistentie gepaard gaat met een geringer aantal genezingen mag niet zonder meer worden aangenomen, dat het resistent zijn van de bacteriënpopulaties de hoofdoorzaak is van het mislukken der chemotherapie (zie hoofdstuk IV). Bovendien moet worden

Therapiegroep	Totaal aantal patiënten	Beperkte processen		Matig uitgebreide processen		Uitgebreide processen	
		aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen
A	94	17	1 = 6 %	39	18 = 46 %	38	11 = 29 %
B	96	38	29 = 76 %	41	30 = 73 %	17	14 = 82 %
C	127	69	62 = 90 %	40	35 = 88 %	18	18 = 100 %
D	104	27	26 = 96 %	42	36 = 86 %	35	27 = 77 %
Totaal	421	151	118 = 78 %	162	119 = 73 %	108	70 = 63 %

TABEL XXXVIII. HET VERBAND TUSSEN CONSERVATIEVE GENEZING EN DE AANVANKELIJK BESTAANDE UITGEBREIDHEID DER AFWIJINGEN

Therapiegroep	Totaal aantal patiënten	Totale duur der voorafgaande ziekteperioden					
		0— $\frac{1}{2}$ jaar		1—3 jaar		meer dan 3 jaar	
		aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen	aantal patiënten	conservatief genezen
A	94	10	3 = 30 %	45	11 = 24 %	39	16 = 32 %
B	96	32	26 = 81 %	50	38 = 76 %	14	8 = 57 %
C	127	58	54 = 93 %	56	51 = 91 %	13	10 = 77 %
D	104	61	52 = 85 %	28	23 = 82 %	15	13 = 87 %
Totaal	421	161	135 = 83 %	179	123 = 68 %	81	47 = 58 %

TABEL XXXIX. TOTALE DUUR DER VOORAFGAANDE ZIEKTEPERIODEN EN CONSERVATIEVE GENEZING

bedacht, dat sommige uitkomsten een twijfelachtige waarde hebben door de onbekende gevoeligheid der bacteriën bij patiënten met negatieve kweekproeven. Dat hun bacteriën niet in alle gevallen de aanvankelijke gevoeligheid hadden behouden, is reeds in hoofdstuk IV uiteengezet.

In tabel XXXVIII is het verband weergegeven tussen de aanvankelijk bestaande *uitgebreidheid der afwijkingen* en de conservatieve genezing. De uitgebreidheid van het proces, beoordeeld met behulp van planigrafie, is daartoe ingedeeld in drie graden.

„Beperkt” is een proces genoemd, wanneer de laesies zich in hoogstens 4 longsegmenten bevonden. „Matig uitgebreid” is een aandoening genoemd, welke 5 tot 8 segmenten innam. Alle grotere processen zijn als „uitgebreid” aangeduid. Bij deze indeling is enigszins rekening gehouden met de dichtheid van het proces, zodat bij de aanwezigheid van een zeer gering aantal haardjes in 5 segmenten toch van een beperkt proces is gesproken, terwijl een dicht gezaaid proces, dat 4 segmenten volledig innam, als matig uitgebreid is betiteld. De grootte van eventuele cavernes heeft bij deze indeling geen rol gespeeld, en evenmin is rekening gehouden met het feit of de zieke segmenten zich in één of beide longen bevonden. KREUKNIET (1959) heeft van een dergelijke indeling gebruik gemaakt. Deze wijze van aanduiden van de uitgebreidheid van een proces is waarschijnlijk juistere dan die van de „diagnostic standards” van de American Trudeau Society (1950), die gebaseerd is op beoordeling van de overzichtsfoto van de thorax.

Als men de uitkomsten overziet van de 3 vormen van gecombineerde therapie, heeft de uitgebreidheid van het proces zeer weinig invloed gehad op het resultaat van de behandeling. Het bijzonder lage genezingscijfer van de beperkte processen van groep A is verrassend. De verklaring ligt ten dele in het vroegtijdig chirurgisch ingrijpen bij veel van deze patiënten. Er bestond in 1952 nog geen groot vertrouwen in de chemotherapie, zodat een chirurgische verwijdering van de aandoening in vele gevallen gewenst leek. Juist deze beperkte processen kwamen hiervoor in de eerste plaats in aanmerking, de matig uitgebreide (5 tot 8 segmenten) minder en de uitgebreide dikwijls helemaal niet.

Bij tabel III is reeds een omschrijving gegeven van het begrip „*totale duur der voorafgaande ziekteperioden*”. Uit tabel XXXIX blijkt nu, dat patiënten, die tevoren reeds langdurig kuurden, een niet duidelijk geringere kans op conservatieve genezing hadden dan zij, die eerst sinds kort ziek waren.

DE OVERLEDEN PATIËNTEN.

Van de niet geopereerde patiënten zijn in totaal 10 in het sanatorium overleden. Allen waren bij het begin van deze behandeling reeds lang ziek. De gemiddelde totale duur der voorafgaande ziekteperioden was bij hen ruim 5 jaar. Een uitgebreid proces kwam voor bij 9 patiënten, de tiende had een matig uitgebreid proces. Bij 9 van hen was de cavernegrootte zo, dat ze tot klasse III behoorden, de tiende hoorde in klasse II thuis. Op één uitzondering na behoorden ze tot de groep patiënten, die in 1952 met alleen INH zijn behandeld; de andere patiënt was tevoren elders langdurig behandeld en kreeg bij ons kuur D. Allen hadden sterk positief sputum bij het begin van de hier beschreven periode en bij allen was na 6 maanden behandeling het sputum sterk positief gebleven (zie tabel XVIII). Aan het begin van deze laatste kuur bestond bij 6 van hen resistentie tegen zowel Sm als PAS, bij de andere 4 waren de bacteriën resistent tegen een van deze beide middelen. In het verdere beloop is bij allen resistentie ontstaan tegen INH, Sm en PAS, uitgezonderd bij 2 patiënten, die niet met PAS konden worden behandeld wegens overgevoeligheid.

Er zijn van deze 10 patiënten geen volledige gegevens bekend omtrent hun longfunctie, maar anamnestiche en klinische gegevens wijzen er op, dat vermoedelijk 5 van hen een astmatische constitutie hadden (zie hoofdstuk VI). Onder voortschrijdende destructie van het longweefsel zijn 7 van hen tenslotte gesucombeerd, waarbij het niet duidelijk was of het verlies aan functionerend longweefsel of de activiteit van de tuberculeuze infectie de eigenlijke doodsoorzaak was. Bij 2 patiënten is het einde verhaast door een acute luchtweginfectie, bij 1 patiënt door een tuberculeuze meningitis.

Hoofdstuk VI

Naonderzoek

Om een goed idee te krijgen van de frequentie en de aard der recidieven, is gebruik gemaakt van de gegevens die bij de consultatiebureaus voor tuberculosebestrijding berustten. De grote meerderheid der 421 patiënten was afkomstig uit de 3 noordelijke provincies. Op 2 na bleken alle oud-patiënten het consultatiebureau te bezoeken, de een getrouwer dan de ander, maar bijna zonder uitzondering voldoende om een goede beoordeling van hun toestand mogelijk te maken. Een belangrijk deel der vereiste gegevens werd verkregen uit de briefwisseling en de patiëntenstatus van het C.B. Van alle patiënten met een echt of dubieus recidief zijn de röntgenfoto's van het consultatiebureau vergeleken met ons fotomateriaal. Dit gebeurde ook ten aanzien van een aantal patiënten, die het sanatorium met ongewone of twijfelachtige röntgenbeelden verlieten. Ten tijde van de controle woonden 29 patiënten niet of niet meer in het noorden. Door de welwillende medewerking van alle consultatiebureaus konden per brief de gevraagde inlichtingen verkregen worden. Ook hier was het mogelijk het fotomateriaal van een recidiefgeval en een dubieus geval te vergelijken met onze foto's.

HET AANTAL PATIËNTEN BETROKKEN IN HET NAONDERZOEK.

Van de 421 patiënten waren 13 in het sanatorium overleden. Verder verlieten 15 niet geopereerde en 6 wel geopereerde patiënten in niet-genezen toestand het sanatorium. Van deze 21 konden 9 nog bij het naonderzoek worden ingeschakeld, omdat ze wel met verdwenen cavernes en negatief sputum het sanatorium hadden verlaten, maar het tijdsverloop alleen te kort was om ze op dat moment bij de genezen patiënten te rekenen. Een aanvullende rustkuur thuis bleek bij hen voldoende om volledige genezing te bereiken.

Van de 408 patiënten, die het sanatorium verlieten, zijn dus 12 niet genezen patiënten buiten het naonderzoek gebleven.

Dit waren de volgende gevallen:

Eén patiënt van groep A, die tijdens de kuur een uitbreiding kreeg, wegens erge heimwee naar huis vertrok en daar 4 maanden later, waarschijnlijk aan tuberculose, overleed.

Verder 3 patiënten, die ondanks langdurige behandeling niet genezen waren en die met toestemming vertrokken. Eén van hen is nadien al 2 maal weer opgenomen wegens belangrijke toename van de activiteit van het proces. De andere 2 patiënten, die met verdwenen cavernes en wisselend positief en negatief sputum huiswaarts gingen, zijn op den duur negatief geworden en zijn thans goed. Twee andere patiënten moesten naar een ziekenhuis worden overgeplaatst wegens een bijkomende aandoening. Ze overleden beide, de een aan een reticulo-endotheliose, de ander aan een maagcarcinoom. De overige 6 patiënten vertrokken tegen ons advies met nog bestaande caveerne of positief sputum of beide. Vier van hen kwamen spoedig tot andere inzichten en werden daarna wederom opgenomen. Alle 4 moesten chirurgisch worden behandeld, 2 zeer uitgebreid; ze zijn thans genezen. De 5e is elders geopereerd en maakt het thans ook goed. De 6e heeft door zijn psychopathisch gedrag nooit genezing kunnen bereiken; hij is thans weer in een sanatorium opgenomen.

Aldus blijven er 396 genezen gevallen over voor het naonderzoek. Van 2 patiënten missen we elk bericht. Er resteren dus 394, waarvan 196 een aanvullende resectie- of collapstherapie hadden ondergaan.

Het naonderzoek vond plaats in oktober 1959. De periode sinds ontslag was bij de patiënten van groep A 4 tot 6 jaar, B 3 tot 5 jaar, C 2 tot 4 jaar en D $1\frac{1}{2}$ tot 3 jaar.

In het verloop van deze jaren bleken 6 personen overleden te zijn, zeer waarschijnlijk geen van allen door actieve tuberculose. Van groep A overleden 2 patiënten. De eerste, die $1\frac{1}{2}$ jaar na zijn vertrek opgenomen werd wegens overvloedige en onbehandelbare productie van stinkend sputum, overleed aan de complicaties van een pneumonectomie. Pathologisch-anatomisch en bij kweek werd er bij hem geen enkel bewijs meer gevonden voor actieve tuberculose. Bij de 2e patiënt was destijds na een pneumonectomie een grote thoracoplastiek aangelegd. Hij had slechte longfunctie overgehouden en overleed aan de gevolgen van een acute niet-tuberculeuze bronchiale infectie.

Van groep B overleden 3 patiënten, allen ouder dan 60 jaar. Eén stierf \pm 4 jaar na zijn vertrek aan een darmcarcinoom; een tweede, een astmapatiënte, overleed plotseling (verdere gegevens ontbreken). De 3e had in het sanatorium een thoracoplastiek ondergaan en was in het 4e jaar na zijn ontslag toenemend benauwd geworden. Bij C.B.-controle waren daarbij geen verschijnselen van reactivering der tuberculose geconstateerd.

Verder overleed een oude man van groep C 2 jaar na vertrek aan een apoplexie.

DE WIJZE, WAAROP DE PROCESSEN RECIDIVEERDEN.

Bij 33 van de 394 patiënten werd in de afgelopen jaren een of andere vorm van recidief vastgesteld, bij sommigen alleen röntgenologisch waarneembaar, bij anderen alleen bacteriologisch, bij een derde groep zowel in het röntgenbeeld als bacteriologisch. In 16 van deze 33 gevallen bleek een heropname noodzakelijk, in 6 gevallen kuurde de patiënt thuis, terwijl in 11 gevallen het recidief zo gering was dat volstaan werd met intensieve C.B.-controle.

Volgens de gegevens van tabel XL waren deze recidieven in röntgenologisch en bacteriologisch opzicht van zeer verschillende aard en ernst. Bij de eerste 16 vormde zich een caverne of althans een holtefiguur. Bij de nummers 17 tot 27 was er sprake van vergroting van littekens of haarden, terwijl er soms ook nieuwe haarden ontstonden. De laatste 6 hadden geen röntgenologische tekenen van activiteit. De reactiveringsverschijnselen van de nummers 16, 21, 22, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32 en 33 werden zo gering geacht, dat er behalve intensieve controle geen verdere maatregelen werden genomen.

De beschreven verschijnselen zullen niet door ieder als uiting van activiteit van het tuberculeuze proces worden beschouwd. Vooral geldt dat voor de gevallen, waar slechts één of twee malen positief sputum werd gevonden. Bij patiënten, die met uitgebreide restafwijkingen genezen waren, werd in vroegere jaren een *sporadisch positieve kweekproef* als vrijwel normaal beschouwd (zie bijv. OOSTERBAAN 1949, HUISKEN 1957, EDENS 1958). Door de antibacteriële therapie is ons standpunt ten opzichte van positieve kweken gewijzigd;

Num- mer-	Therapie- groep	Röntgenologische veranderingen
1	B	Niet homogeen litt. → matig grote caverne, brede wand
2	B	Onduidelijk litteken → grote caverne; verweking van een haard
3	B	Scherp litteken → forse caverne met brede wand
4**	A	Klein haardvormig oud litteken → matig grote caverne
5	A	Klein haardvormig litteken → holte met brede wand
6	D	Onduidelijk litteken → matig grote holte met spiegel
7	B	Groot haardvormig litteken → dunwandige holte, daarbij haemoptoe
8	A	Klein haardvormig oud litteken → matig grote caverne, daarbij pleur
9	C	Niet homogene haard → matig grote caverne met brede wal
10	A	Groei van een haard → grote caverne, met strooiing
11	A	Na maagresectie ontstaan van opheldering in grote haard
12**	A	Groei van oude haard en ontstaan van opheldering daarin
13**	A	Kersgrote haard → kersgrote dunne ring
14	C	Niet homogene haard → guldengrote holte
15	D	Groei van klein haardje met ontstaan van opheldering
16	A	Haard → niet scherp getekende holte
17**	C	Ontstaan van nieuwe haard.
18	D	Vergroting en onrust in het beeld van enkele kleine cavernelittekenen en ha
19	C	Groei van een niet homogene haard en een andere haard
20	A	Groei van een klein haardvormig cavernelitteken
21	D	Vergroting van een klein haardvormig litteken
22	B	Vergroting van een groot haardvormig litteken
23	B	Uitbreiding van een in 't centrum verkalkte haard
24	C	Vergroting en duidelijke onrust van enige kaashaarden
25	A	Vergroting en ontstaan van enkele haardjes
26**	B	Groei en ontstaan van enkele haarden
27**	D	Vergroting en vormverandering van haard met verkalkt centrum
28**	B	Bronchitis tuberculosa in bronchusstomp
29**	B	Geen veranderingen
30	D	Geen veranderingen
31**	A	Geen veranderingen
32	B	Geen veranderingen
33	A	Geen duidelijke veranderingen

* Zie omschrijving hiervan op blz. 161

** Deze nummers betreffen patiënten, die in de voorafgaande sanatoriumopname een operat (resectie) ondergingen

TABEL XL. DE RÖNTGENOLOGISCHE EN BACTERIOLOGISCHE VERSCHIJNSELEN BIJ DE WAARGENOMGEVALLEN VAN RECIDIËF

Bacteriologische bevindingen tijdens het recidief				Aantal maanden voorafgaande chemotherapie in het sanatorium *
Sputum microsc.	Sputum cult.	Gevoeligheid voor INH	Gevoeligheid voor Sm en PAS	
+3	+			6
+4	+	gevoelig	gevoelig	7
+3	+	0,1γ+	{ Sm gevoelig PAS 0,3γ+, 1γ 50 kol. PAS 10γ+, Sm 10γ zw. +	4
	+	0,3γ+		9½
neg.	neg.			5½
neg.	neg.			14
	neg.			12½
	neg.			6½
+4	+	10γ+	gevoelig	9½
+5	+	0,1γ+	PAS gevoelig, Sm 30γ+	6
+2	neg.			7
neg.	+	gevoelig	gevoelig	5½
				10
	neg.			9½
neg.	neg.			8½
neg.	neg.			9
+2	+	gevoelig	gevoelig	12
	neg.			18
	neg.			8
	neg.			5
	neg.			12½
				7½
	neg.			10
	+			6
	neg.			3
	neg.			6
neg.	neg.			18½
+2	+	0,1γ+	PAS 30γ+, Sm 100γ+	14½
neg.	+(1×)			6
+1 (2×)	neg.			14
	+(1×)			5
	+(1×)	30γ+	gevoelig	7
	+(2×)			4

wij vatten ze op als tekenen van delingsactiviteit der bacteriën, onder anderen door onze ervaringen met hernieuwde sputumpositiviteit bij patiënten in het sanatorium (zie hoofdstuk III). Bovendien kan thans wel in de overgrote meerderheid blijvende sputumconversie worden verkregen. Het is twijfelachtig of in tabel XL wel alle oud-patiënten voorkomen, die nog bacteriën geproduceerd hebben. Velen van hen geven geen sputum meer op, en om technische en psychologische redenen is het op de consultatiebureaus soms niet mogelijk dergelijke controlepatiënten geregeld te maaghevelen. Zo gezien bevat tabel XL eerder te weinig dan te veel positieve bacteriologische bevindingen.

De serie recidieven met röntgenologische veranderingen (1—27) heeft enkele bijzonderheden. In de eerste plaats zijn het voor het overgrote deel *verwikkelingen in bekende littekens of resthaarden*, want slechts in 1 geval (4 %) bestond het recidief uit een haard, die in tevoren gezond longweefsel verscheen. Enigszins vergelijkbaar hiermee is het cijfer 9 % voor contralaterale recidieven, dat KALT e.a. (1955) vaststelden bij alle in de jaren 1951—1953 voor rekening van de N.S.V. opgenomen recidiefgevallen. HUISKEN (1957) vond bij het recidiveren van patiënten, die in 1946—1947 voor het eerst gekuurd hadden, 17 % der recidieven in een ander gebied of de andere long. Bij patiënten, die tevoren een enkelzijdig, met chemotherapie behandeld longproces hadden, zagen BERNARD e.a. (1959b) het recidief in 17 % der gevallen elders in de long ontstaan. STEGERHOEK (1954) vond 37 recidieven in de groep van met alleen conservatieve therapie genezen caverneuze gevallen. Hiervan ontstonden er 15 of 41 % „elders in de long”, waarbij niet aangegeven werd of ter plaatse tevoren afwijkingen voorkwamen.

Het maakt dus de indruk, dat recidieven in gezond longweefsel tegenwoordig minder frequent zijn dan vroeger. De cijfers uit verschillende landen en tijden zijn moeilijk vergelijkbaar, waarschijnlijk ook omdat de ontslagen patiënten niet aan dezelfde eisen van „genezing” voldoen. Bovendien zijn we tegenwoordig door de planigrammen beter bekend met de aanwezigheid of afwezigheid van resthaarden. DISSMANN (1959) geeft een gedetailleerd overzicht over 152 recidieven van antibiotisch behandelde patiënten. In 8 % van

deze gevallen kwam het recidief voor in tevoren gezond weefsel, niet dicht bij oude afwijkingen. Bij 52 % ontstond er een infiltraat, haard of caverne vlak bij de oude laesies, in 31 % ging een caverne opnieuw open.

Een dergelijke berekening levert voor onze 27 gevallen het volgende op:

weer opengaan van een cavernelitteken	8=30 %) lokale recidieven 96 %
vergroting van een cavernelitteken	4=15 %	
activering van bekende resthaarden	14=52 %	
ontstaan van een haard in gezond weefsel	1=4 %	

Dikwijls was de activiteit, voor zover dit röntgenologisch te beoordelen is, beperkt tot een klein gedeelte der restafwijkingen, tot één of enkele haarden. De gevallen nrs. 2 en 18 waren wat uitgebreider actief, bij de nrs. 25 en 26 ontstonden ook nieuwe haardjes naast de onrustige oude, bij nr. 8 was er tegelijk een pleuritis opgetreden, en geval nr. 10 had vele strooihaarden homolateraal.

Het kan zijn, dat deze gelokaliseerde activiteit van het proces niet alleen een gevolg is van de voorafgegane behandeling (zie verder), maar dat ook de vroegtijdige ontdekking door de geregelde controle op het consultatiebureau hierbij een rol speelt.

Tabel XLI geeft een overzicht van het *verdere ziektebeloop* bij de 33 patiënten met een recidief.

Met uitzondering van nr. 16 toonden de 11 niet behandelde recidieven slechts geringe verschijnselen van een actief tuberculeus proces. In 5 van de 6 gevallen met veranderingen op de röntgenfoto kwam de uitbreiding van zelf tot staan; het 6e geval is nog in observatie. De positiviteit in de overige 5 gevallen bleef beperkt tot één of twee der onderzochte sputa en ging niet gepaard met andere tekenen van onrust in het proces.

Een uitzondering vormt enigszins nr. 16, waar ongemerkt een grote bestaande haard zijn inhoud kwijtraakte en veranderde in een vaag getekende ring. Door zijn ligging temidden van veel afwijkingen is deze configuratie lange tijd niet herkend, ook al omdat elk ander activiteitssymptoom ontbrak.

Num- mer	Plaats van behandeling	BEHANDELING	
		Bijzonderheden	Chemotherapie
1	Sanat.		INH+Sm+PAS
2	Sanat.		INH+Sm+PAS, later PZA+]
3	Sanat.		INH+Sm+PAS
4	Thuis/Sanat.	Thuis met bedrust en INH+PAS weinig effect. Thans in sanat.	Thioamide+kanamycine
5	Sanat.	Zonder ooit positief te zijn geweest, caverne in 1 maand verdwenen	
6	Sanat.(elders)	Holte in enige weken verdwenen Pat. na 3 maanden ontslagen	
7	Thuis		5 maanden PAS en INH
8	Sanat.		PAS+INH+Sm, later Vm+ +Sm
9	Sanat.		Nup.+PZA+Sm, later PAS +CS+Vm
10	Sanat.		Nup.+PZA+Vm, later CS+.
11	Sanat.		Nup.+PZA+Sm.
12	Sanat.		INH+Sm+PAS
13	Sanat.	Nog sinds kort onder behandeling Zeer weinig verschijnselen van activiteit	
14	Sanat.	Slechts enkele weken in sanat. In 1 mnd holte verdwenen zonder chemotherapie	
15	Sanat.		Nup.+Sm+PAS
16	Niet	Verdraagt het kuren moeilijk. Holte bestaat waarschijnlijk 4 jaar, dunne wand, wisselende grootte	
17	Sanat.		INH+Sm+PAS i.v.
18	Thuis	Kuurt sinds enkele maanden	INH+Sm+PAS
19	Thuis		INH+PAS
20	Thuis		INH+PAS
21	Niet	Matige vergroting van litteken zonder verweking (pas ontdekt)	
22	Niet	1 jaar bestaande duidelijke vergroting van litteken. Geen verweking	
23	Sanat.		INH+Sm
24	Thuis		INH+PAS
25	Niet	2 jaar geleden langzaam ontstaan	
26	Niet	± 2 jaar geleden ontstaan	
27	Niet	± 1 jaar geleden ontstaan	
28	Sanat.		PZA+Vm, CS+Nup.
29	Niet	Niet meer dan 1 positieve kweek	
30	Niet	Niet meer dan 2× ZN positief. Kwe- ken negat. Röntgen. stabiel	
31	Niet	Niet meer dan 1 positieve kweek	
32	Niet	1 positieve kweek	
33	Niet	2× een pos. kweek (op totaal van 18)	

TABEL XLI. HET VERDERE ZIEKTEBELOOP BIJ DE PATIËNTEN MET EEN RECIDIËF

Afkortingen in deze tabel: PAS i.v. = intraveneus toegediend PAS; PZA = pyrazinamide; Nup. = Nupasal; CS = cycloserine; Vm = viomycine; Thioamide = α ethyl-isonicotinezuur-thioamide; TC = tetracycline; S.C.V. = sputumconversie, cavernes verdwenen.

RESULTAAT

Resultaat conservatieve behandeling	Chirurgische ingrepen	Huidige toestand
el S.C.V. verne verdwenen, haard gesloten	Resectie	Nu steeds goed Thans goed
el S.C.V. en cavernegenezing	Resectie	Thans goed Goed. Nog in sanat.
	Resectie	Thans goed 1 jaar thuis, blijft goed
al 3 weken blaas→klein vlekje verne→niet homog. litteken	Resectie	Nu al 3 jaar goed Nu goed
verne gesloten, sputum neg. (niet snel)		Nadien goed.
verne kleiner, sputum blijft pos. el neg. geworden. Oph. verdwenen	Resectie	Nadien goed Nog in sanat.
el neg. geworden. Haard verkleind	Resectie	3 jaar thuis, goed Nog onder behandeling
1 maand holte→klein haardje	Resectie	Sinds 4 jaar goed Nu 2 jaar goed Stationair
el negatief e haarden reageren gunstig e haarden reageren goed tteken schrompelt weer	Resectie	Thans afkurend Nog onder behandeling Thans 1½ jaar goed Thans 3 jaar goed Wordt geobserveerd Stationair
e aangegroeide rand weer verdwenen erklaining van de haarden. Bact. snel neg.		Daarna sinds 2½ jaar goed 3 jaar goed Sinds ± een jaar onveranderd Sindsdien geen veranderingen meer Sindsdien geen veranderingen meer
esondanks ontstaan v. fistel en empyeem	Thoracoplastiek	Sinds 1½ jaar goed Daarna 1½ jaar negatief Daarna 2½ jaar negatief
öntgen. stabiel		Daarna 2½ jaar negatief Daarna 2 jaar negatief Röntg. geen veranderingen

Tabel XLII geeft een verkort overzicht van het verdere ziektebeloop bij de wel behandelde recidiefgevallen.

Van de 14 in het sanatorium met conservatieve therapie behandelde

	Thuis behandeld	In sanatorium behandeld
Met conservatieve behandeling genezen	4	5
Conservatief S.C.V., daarna resectie of thoracoplastiek	—	7
Conservatief niet genezen, met succes geopereerd	—	2
Niet genezen	1*	—
Nog onder behandeling	1	3
Totaal	6	17

TABEL XLII. HET VERDERE ZIEKTEBELOOP BIJ DE BEHANDELDE RECIDIEFGEVALLEN

* De enige thuis niet genezen patiënt is daarna in het sanatorium opgenomen (nr. 4), waar onder behandeling met thioamide en kanamycine zijn caverne zich snel reinigde en het sputum negatief werd

recidiefgevallen kwamen 12 tot het stadium S.C.V., of 86 %. Dit percentage ligt niet lager dan het percentage, dat bij de behandeling van verse tuberculosegevallen werd bereikt. In totaal zijn dus 18 van de 22 behandelde recidieven genezen en de 4 overige (3 in het sanatorium, 1 thuis) lijken een goede prognose te hebben. Een tweede recidief kwam nog niet voor.

Het succes van de recidiefbehandeling lijkt dus aanzienlijk. Ten dele zal dit liggen aan de mogelijkheden die de nieuwere antibiotica (PZA, CS, thioamide, kanamycine) bieden, wanneer er resistentie bestaat voor INH, Sm of PAS, ten dele aan de mogelijkheden van de operatieve behandeling. Maar ook het feit, dat vele recidieven een goedaardig karakter hebben, zal tot dit gunstige resultaat hebben bijgedragen. Röntgenologisch en bacteriologisch gezien behoort een niet gering aantal van deze recidiefprocessen tot de weinig actieve vormen van tuberculose. Dat blijkt bijvoorbeeld uit de dikwijls voorkomende activiteit van alleen een caverneletteken of van slechts één haard. Het *caverneletteken* wordt soms alleen iets groter (20, 21 en 22), soms ontstaat de vroegere holte opnieuw. De begrenzing van deze holte heeft soms het weinig actieve aspect als van genezende

cavernes (zie de afb. 7 tot 16), andere keren is het een dunne ring zoals bij open genezing voorkomt. Als verdere tekenen van goedaardigheid zou men kunnen noemen het snelle sluiten van veel van deze holtefiguren, die soms de grootte van de vroegere caveerne bereikt hadden, en in 3 of 4 weken, dikwijls zonder enige chemotherapie, overgaan in een litteken dat kleiner kan zijn dan vóór het recidief. Daarbij komen de negatieve uitkomsten van het bacteriologisch onderzoek van sputum en maaginhoud, dat in de actieve fase in bijna alle gevallen minstens 4 maal is uitgevoerd.

Meer dan eens zijn deze gevallen als een complicatie beschouwd, die niets met tuberculose te maken had en is aan andere longprocessen gedacht, zoals emphyseemblazen en abcessen. Bij vergelijking der planigrammen is het echter duidelijk, dat de holte is ontstaan in het litteken, terwijl bovendien de nieuwe holte in sommige gevallen ook het model had van de vroegere caveerne (nrs. 5 en 6). Een groter en daarna snel kleiner worden is voor een emphyseemblaas vreemd.

Een abces is bij de in het sanatorium geobserveerde recidieven onwaarschijnlijk, daar bij alle patiënten zonder mycobacteria in het gewassen sputum gezocht is naar andere bacteriën. Het röntgenologische verloop van een gesloten litteken, dat verandert in een lege holte, en zich vervolgens blijvend verkleint tot een weer lange tijd constant blijvend litteken, is ook niet typisch voor een andere bijkomende infectie van oude tuberculose, de aspergillosis.

Van deze goedaardige vormen is er een geleidelijke overgang naar de recidieven die alle kenmerken van een actieve caveerne vertonen. Nr. 5 is al min of meer een tussenvorm door de infiltratieve wal rondom de holte. Tot dat type kan men ook nr. 8 rekenen, waarbij negatieve sputumculturen en een snelle sluiting van de caveerne werden vastgesteld, maar waarbij bovendien een begeleidend pleuritis en een groot aantal tuberkelbacteriën in de inhoud van het gereseceerde cavernelitteken werden gevonden.

De *haarden* zijn op zeer uiteenlopende wijze gereactiveerd. Er zijn echte cavernes uit ontstaan (nrs. 9 en 10), verder tuberculoomachtige haarden met centrale verweking en positief sputum (nrs. 11 en 12), die zich als zodanig langere tijd handhaafden, maar ook vormen

waarbij het grootste deel van de inhoud (nr. 15) of de gehele inhoud (nrs. 13, 14 en 16) verdween zonder dat het sputum positief werd. Er ontstonden dan vage ringvormen als van een genezende caveerne (zie voor). Sommige van deze holten sloten zich snel (nrs. 14 en 15) en blijvend. Eén bleef echter open, waarschijnlijk al 4 jaar lang, zonder dat er bacteriën in het sputum verschenen of dat er een uitbreiding ontstond (nr. 16). Dergelijke beelden lijken op de „goedaardige” cavernerecidieven en nr. 16 lijkt op een open cavernegenezing. De mogelijkheid bestaat, dat dit van oorsprong geen gewone kaashaarden geweest zijn, maar verweekte haarden of volgelopen cavernes. Röntgenologisch zijn de betreffende haarden bij nrs. 13, 14, 15 en 16 nooit cavernes geweest, wel hebben die van 13 en 14 tijdelijk een centrale opheldering getoond. De genoemde totale uitstoting van de inhoud is ook bij het tuberculoom beschreven als overgang naar de caveerne o.a. door SNIJDER (1953).

Dit type van hard- en cavernerecidief doet denken aan de waarnemingen die R. COHEN (1957) deed bij 4000 in Franse „maisons de post-cure” verblijvende studenten. Het betreft hier 161 röntgenologische verergeringen, die tijdens voortgezette antibiotische therapie ontstonden. Deze laatste omstandigheid vermindert enigszins de betekenis der vele negatieve bacteriologische bevindingen. In 39 gevallen was de reactivering een meestal symptoomloze uitstoting van de inhoud uit tevoren dichte haarden. Noch bij deze 39 haardverwekingen, noch bij 14 zich ledigende caverneresten zag de auteur een uitzaaiing ontstaan. Hij denkt aan de mogelijkheid dat de kaas als een corpus alienum wordt uitgestoten en dat het hele proces een uiting van genezing is.

Dezelfde symptoomloze uitstotingen van de inhoud van volgelopen cavernes zijn ook beschreven door PUBCH e.a. (1959), die eveneens de nadruk leggen op het goedaardige karakter van dit verschijnsel. Dergelijke waarnemingen vinden hun bevestiging in de bevinding van AUERBACH (1955), dat in zulke gevallen de achterblijvende cavernewand meestal een dunne membraan is, bestaande uit dicht bindweefsel zonder tekenen van specificiteit.

Bovenstaande literatuuraanhalingen betreffen eigenlijk patiënten, die nog bezig waren met een langdurige chemotherapeutische kuur. Wij

zagen echter recidieven van een zelfde goedaardig karakter zowel tijdens de behandeling in het sanatorium als lang na vertrek ontstaan (zie tabel XL en hoofdstuk V A).

Men kan op grond van het voorgaande de weinig actieve recidieven stellen tegenover recidieven met een activiteit als van verse tuberculose. De sputumbevindingen, het röntgenbeeld en de neiging tot verdwijnen vormen, zoals boven uiteengezet, onderscheidingskenmerken. Men kan bijvoorbeeld de volgende indeling maken. Wat het groter worden van haarden betreft, zonder verweking, zal men van geringe activiteit kunnen spreken als slechts in 1 haard deze verandering optreedt. Men kan daartegenover stellen de processen, waar meer hardjes tegelijk activeren, eventueel met vorming van nieuwe haarden, die op zich zelf al een teken zijn van een meer actief proces. Zo kan men de vergroting van een cavernelitteken zonder uitholling ook als betrekkelijk goedaardig beschouwen, de gelijktijdige vergroting van een aantal littekens en haarden daarentegen als een meer actief proces. De recidieven met röntgenologische afwijkingen kunnen dan als volgt worden ingedeeld:

weinig actief: de nrs. 5, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 27;

meer actief: de nrs. 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 24, 25, 26.

Hierbij moet worden opgemerkt, dat voor sommige gevallen de indeling moeilijk is (nrs. 5 en 11).

In tabel XLIII worden deze groepen in verband gebracht met *het aantal maanden chemotherapie*, dat ieder van deze patiënten tijdens en onmiddellijk vóór zijn laatste opname heeft gehad. In deze berekening zijn de combinaties INH + PAS, INH + Sm, Sm + PAS (weinig gegeven) en INH + Sm + PAS als volwaardig aan elkaar gelijkgesteld, evenals INH alleen, mits deze laatste therapie niet langer voortgezet is dan 5 maanden, wat betrekkelijk zelden gebeurde. Van dit tijdstip af zijn de maanden toediening van alleen INH in de optelling gehalveerd. De bacteriën zullen dan meestal resistent geweest zijn en daarmee gepaard gaande zal het effect van de therapie in het algemeen sterk verminderd zijn. De verdere maanden zijn toch nog voor de halve duur meegeteld, omdat de doorgaande INH-behandeling een afname van de virulentie der bacteriën kan hebben

veroorzaakt (zie hoofdstuk IV). Sommige patiënten hebben in 1952 behandelingen gehad met alleen PAS. Daar dit een zwak werkend middel is, zijn deze maanden slechts voor de halve duur meegeteld. Wanneer meer dan 5 maanden PAS alleen werd toegediend, zijn deze verdere maanden niet meegeteld, daar dan dikwijls resistentie tegen dit middel bestaat (BERGHAUSER PONT 1951). Van de middelen pyrazinamide, viomycine, tetracycline en cycloserine is bekend, dat ze zwakker werken dan Sm en INH (DOUMA en MULDER 1956.) Indien ze gecombineerd werden met het zwak werkende PAS, is deze periode voor de halve duur gerekend; indien ze naast Sm of INH gegeven werden, zijn deze maanden volledig meegeteld. Deze nieuwere middelen zijn echter aan slechts enkele van deze patiënten gegeven, namelijk na een recidief in het sanatorium (hoofdstuk V).

	Totaal aantal	Duur van de voorafgaande therapie in maanden						
		—3	—6	—9	—12	—15	—18	meer
Weinig actieve recidieven	12	—	2	3	3	3	—	1
Meer actieve recidieven	15	1	6	4	3	—	1	—

TABEL XLIII. DUUR VAN DE VOORAFGAANDE THERAPIE EN ACTIVITEIT VAN HET RECIDIEF

Er bestaat in de 2 groepen van tabel XLIII een nogal uiteenlopende verdeling. Weinig activiteit werd meer aangetroffen bij recidieven met een langere voorafgaande behandeling. Gaat men na welke patiënten *langer dan 7½ maand behandeld* zijn, dan is dat het geval bij 10 van de 12 met een weinig actief recidief (83 %), tegenover 5 van de 15 van de andere groep (33 %). Dit verschil is aanzienlijk en steunt de indruk, dat er een verband bestaat tussen de activiteit van het recidief en de duur der voorafgaande therapie. Actieve recidieven na langdurige therapie komen echter voor, zoals bij nr. 18, die tevoren 18 maanden achtereen chemotherapie toegediend kreeg, waarvan een jaar lang 3 medicamenten tegelijk, en bij nr. 17, die 12 maanden lang 2 medicamenten ontving.

Tabel XLIV geeft de therapiegroepen, waartoe deze gevallen behoren. De verdeling hierover is weinig kenmerkend. Het blijkt, dat de recidieven in alle therapiegroepen voorkomen en dat de weinig actieve

niet speciaal gebonden zijn aan een bepaalde groep; alleen groep D

	Totaal aantal	Therapiegroepen			
		A	B	C	D
Weinig actieve recidieven	12	4	3	1	4
Meer actieve recidieven	15	6	4	4	1

TABEL XLIV. SOORT VAN CHEMOTHERAPEUTISCHE BEHANDELING EN ACTIVITEIT VAN HET RECIDIEF

valt op door 4 weinig actieve en 1 meer actief recidief. De lange duur van alle kuren van groep D kan hierbij van invloed zijn geweest.

RECIDIEF BIJ VERMINDERDE GEVOELIGHEID DER BACTERIËN.

Als de duur van de chemotherapie invloed heeft op het karakter van een later optredend recidief, moet gedacht worden aan de mogelijkheid, dat een afgenomen *virulentie* der bacteriën hiervan de oorzaak is. Virulentievermindering treedt in het bijzonder op bij resistentie tegen INH (zie hoofdstuk IV). Negativiteit was echter één van de kenmerken van het goedaardige recidief, zodat we juist van deze groep geen bacteriologische gegevens hebben. Van de vroegere periode in het sanatorium is slechts van één van deze patiënten (nr. 16) bekend, dat zijn bacteriën ongevoelig waren voor INH. Bij de meer actieve recidieven was het in 7 van de 15 gevallen mogelijk bij heropname resistentiebepalingen te doen, aangevuld met katalase- en virulentiebepalingen. De bacteriën bleken bij 3 van de 7 normaal gevoelig voor INH en virulent (de nrs. 2, 12, 17); bij 4 waren ze in zekere graad resistent, namelijk bij de nrs. 3 en 10 tot 0,1 γ /cc, nr. 4 tot 0,3 γ en nr. 9 tot 10 γ . Het katalasegehalte der bacteriën is van nr. 4 niet bekend, bij de nrs. 3 en 10 was het matig verzwakt, bij nr. 9 sterk verzwakt. De virulentie bleek bij nr. 10 iets verminderd, bij nr. 9 sterker verminderd, maar toch niet gering. Dit geval nr. 9 was een ernstig recidief met bacteriën van een hoge graad van INH-resistentie en vrij sterk afgenomen virulentie. Een dergelijk recidief in het sanatorium met bacteriën van nog geringere virulentie is al beschreven in hoofdstuk V.

Men heeft wel gehoopt, dat resistentie tegen INH bescherming zou kunnen bieden tegen een later recidiveren van de afwijkingen (MEISSNER

1956). De bovenstaande getallen zijn te klein om daarover veel te kunnen zeggen. We zagen dus 2 ernstige recidieven tijdens en na de kuur, waarbij de virulentie der bacteriën duidelijk verminderd of gering was. In het naonderzoek van BERNARD e.a. (1959b) is zelfs 39 % der populaties resistent tegen INH, waarbij niet de resistentiegraad en de virulentie vermeld zijn, maar waaruit allerm minst blijkt, dat resistentie een garantie zou geven tegen recidiveren. DISSMANN (1959) heeft geen onderscheid gemaakt tussen de medicamenten en vermeldt dat 82 van zijn 152 recidiefgevallen resistentie tegen één of meer antibiotica bezaten. Deze ongevoeligheid was het meest frequent bij herverschi jning van de oude caverne (77 %), minder bij haardrecidieven in de omgeving der cavernes (40 %) of bij recidieven in gezond longweefsel (31 %).

Opmerkelijk is het vinden van een *tevoren niet bekende resistentie* bij een dergelijk naonderzoek. Bij 9 van onze 33 gevallen is onderzoek naar de gevoeligheid mogelijk geweest. Voor INH bleken de bacteriën bij 3 van hen evenals vroeger normaal gevoelig te zijn, terwijl bij de andere 6 uiteenlopende graden van resistentie gevonden werden. Van deze resistenties waren 5 tevoren niet bekend, 3 van lage graad (nrs. 3, 4 en 10) en 2 van een hoge graad van ongevoeligheid (nrs. 9 en 32). Uit deze 5 gevallen blijkt dus, dat van patiënten, die zonder aantoonbare resistentie onder chemotherapeutische behandeling negatief worden, niet mag worden aangenomen, dat de gevoeligheid der bacteriën behouden is gebleven.

Ross (1959) heeft bij zijn naonderzoek gevallen waarbij vóór het recidief geen resistentie was vastgesteld, bij de groep met gevoelige bacteriën gerekend. Resistent noemt hij een geval eerst, als ongevoeligheid bestond tegen minstens 2 van de 3 middelen INH, Sm en PAS. Zo doende vond hij een recidief bij 10 % van 30 „resistente” gevallen en bij 9 (2 %) van 379 „gevoelige” gevallen — waarbij 2 van deze 9 tijdens het recidief wel resistente bacteriën uitscheidde n. Hij concludeerde daaruit, dat resistentie predisponeert tot recidief. Als wij onze patiënten van het naonderzoek verdelen in 50, bij wie vóór het recidief resistentie tegen INH was aangetoond, en 344 andere, blijken van de 50 er 2 gerecidiveerd te zijn (4 %) en van de overigen 31 (9 %). Onder deze 31 waren er 8 met kweekbare bac-

teriën tijdens het recidief, die dus in 5 gevallen nu resistent tegen INH bleken. Uit de gegevens over INH-resistentie tijdens de sanatoriumbehandeling zijn dus ons inziens geen conclusies over de recidiefkans te trekken. Het is echter duidelijk, dat INH-resistentie recidiveren allerminst uitsluit. Bij onze recidieven zowel als bij die van ROSS, BERNARD en DISSMANN was naar verhouding het aantal gevallen met INH-resistentie hoog. MEISSNER (1956) stelde voor een vermindering van de recidiefkans haar hoop op de virulentieafname, die gebonden is aan de homogeniteit van een INH-resistente populatie. In hoeverre die bij onze niet gerecidiveerde gevallen bestaat, is onbekend. Bij de wel gerecidiveerde patiënten met INH-resistente bacteriën was slechts in een enkel geval de virulentie aanzienlijk afgenomen.

RECIDIEVEN BIJ GEOPEREERDE EN NIET-GEOPEREERDE PATIËNTEN.

Volgens tabel XL waren er onder de gerecidiveerde patiënten 9 geopereerde en 24 niet geopereerde patiënten, dat is in totaal 4,6 % der 196 geopereerde en 12,1 % der 198 niet geopereerde patiënten, een significant verschil ten gunste van de geopereerde patiënten. Rekent men alleen die gevallen als recidief, waarvoor bedrust of sanatoriumopname werd voorgeschreven, dan zijn er 5 recidieven bij de geopereerde patiënten (2,5 %) en 17 bij de niet geopereerde of 8,6 % (eveneens significant). Telt men alleen die gevallen als recidief waarbij er naast elkaar röntgenologische activiteit en positiviteit van het sputum werden vastgesteld, dan waren er 3 bij geopereerde patiënten (of 1,5 %) en 7 bij niet geopereerde (of 3,5 %), een niet meer significant verschil. Deze cijfers mogen in deze vorm niet gebruikt worden om het voor en tegen van de chirurgische ingreep tegen elkaar af te wegen. Wel staat vast, dat het aantal gevallen, waar chirurgisch moet worden ingegrepen wegens blijvend positief sputum of open cavernes dalende is. In groep A bestond deze *indicatie* nog in 91 % der operaties, in groep B in 40 %, C in 16 % en D in 30 %. In de laatste jaren betrof het bovendien dikwijls een kleine caverne-rest of een tamelijk zeldzame of zwakke positiviteit van het sputum. Bij een aantal patiënten met openblijvende cavernes en lang durende bacteriënuitscheiding is operatie niet mogelijk wegens hoge leeftijd,

bijkomende ziekten, slechte longfunctie of verspreide ligging der afwijkingen. Juist in deze groep komen de ernstigste gevallen voor. Met langdurige gecombineerde chemotherapie blijkt een zeer groot deel van deze patiënten toch tot genezing te komen. Hieruit volgt, dat de dwingende noodzaak tot operatie tegenwoordig zelden aanwezig is. Daarom moet thans bij de indicatiestelling de mogelijkheid van vroege en late chirurgische complicaties afgewogen worden tegen de vermindering van de recidiefkans, die door de operatieve behandeling bereikt wordt.

Een doeltreffende, niet-chirurgische behandeling bestaat eigenlijk pas sinds de toepassing van lang voortgezette chemotherapie met combinaties van minstens 2 medicamenten. Als zodanig tellen bij de onderzochte groepen slechts de behandelingen in de groepen C en D. Bij de 101 geopereerde patiënten uit deze groepen kwamen de volgende belangrijke vroege en late chirurgische complicaties voor: overleden binnen 14 dagen na de resectie 2

bronchusfistel na lobectomie, waarvoor tenslotte pneumonectomie nodig	1
longabces, genezen met overblijven van de holte, waarin later aspergillus-ontwikkeling gevolgd door haemoptoes	1
na vertrek uit het sanatorium ontstaan van een lokaal niet-tuberculeus empyeem in het operatiegebied	1

De geopereerde patiënten van C en D hadden bovendien 2 tuberculose-recidieven na ontslag uit het sanatorium. De 123 niet geopereerden hadden tot nu toe in totaal 9 recidieven. Het is dus moeilijk om op grond van bovenstaande gegevens zich uit te spreken over het voordeel van longresectie bij de huidige stand der chemotherapeutische mogelijkheden. Een factor die nog een belangrijke invloed in deze vergelijking kan hebben is de tijd. Deze patiënten zijn 2 tot 4 jaar geleden uit het sanatorium vertrokken, een tijd die eigenlijk te kort is om een goede indruk te krijgen over het mogelijke aantal recidieven.

TIJDSTIP EN FREQUENTIE VAN HET RECIDIEF.

Tabel XLV geeft aan hoeveel jaren er verlopen zijn sinds het ontslag

Therapie- groep	Niet geopereerde patiënten									Geopereerde patiënten								
	Aantal patiënten	Aantal jaren sinds vertrek								Aantal patiënten	Aantal jaren sinds vertrek							
		—1	1—	2—	3—	4—	5—	6—	7—		—1	1—	2—	3—	4—	5—	6—	7—
A	26					3	8	14	1	52			1	4	16	13	18	
B	47				2	18	23	4		43			2	7	19	14	1	
C	63		2	11	20	28	2			60		1	13	32	12	2		
D	62		8	26	26	2				41		4	16	18	3			
Totaal	198	0	10	37	48	51	33	18	1	196	0	5	32	61	50	29	19	—

TABEL XLV. DE TIJDSDUUR TUSSEN HET VERTREK UIT HET SANATORIUM EN HET TIJDSTIP VAN NAONDERZOEK
Bij beide categorieën is de gemiddelde tijdsduur ongeveer 4 jaren

Therapie- groep	Totaal aantal recidieven	Niet geopereerde patiënten								Geopereerde patiënten							
		Aantal jaren sinds vertrek								Aantal jaren sinds vertrek							
		—1	1—	2—	3—	4—	5—	6—	7—	—1	1—	2—	3—	4—	5—	6—	7—
A	12	1	1	1	4	1	—	—	—	1	—	—	2	—	1	—	—
B	10	2	2	—	3	—	—	—	—	1	—	1	1	—	—	—	—
C	5	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
D	6	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Totaal	33	9	4	3	7	1	—	—	—	2	—	3	3	—	1	—	—

TABEL XLVI. DE TIJDSDUUR TUSSEN HET VERTREK UIT HET SANATORIUM EN DE ONTDEKKING DER RECIDIEFGEVALLEN

Therapie- groep	Totaal aantal recidieven	Tijdstip van de ontdekking der ernstige recidieven															
		Niet geopereerde patiënten								Geopereerde patiënten							
		Aantal jaren sinds vertrek								Aantal jaren sinds vertrek							
		—1	1—	2—	3—	4—	5—	6—	7—	—1	1—	2—	3—	4—	5—	6—	7—
A	4	—	—	—	2	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—
B	3	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C	3	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
D	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Totaal	10	2	1	1	3	—	—	—	—	1	—	1	1	—	—	—	—

TABEL XLVII. DE TIJDSDUUR TUSSEN HET VERTREK UIT HET SANATORIUM EN DE ONTDEKKING VAN RÖNTGENOLOGISCHE RECIDIEFGEVALLEN MET POSITIEF SPUTUM

der patiënten uit het sanatorium. Daarbij moet worden opgemerkt, dat de 4 met pneumothorax behandelde patiënten, bij wie geen recidieven voorkwamen, in het vervolg steeds bij de geopereerde patiënten zijn gerekend. Verder geeft tabel XLVI aan, op welk tijdstip na het vertrek de recidieven ontdekt werden, terwijl tabel XLVII hetzelfde aangeeft voor het tiental recidieven dat gekenmerkt is door zowel röntgenologische veranderingen als positief sputum. In tabel XLVIII tenslotte is voor elk der therapiegroepen berekend, hoeveel van de niet geopereerde patiënten per jaar zijn gerecidiveerd. Bij de beoordeling van deze laatste tabel zijn alleen de cijfers der eerste 3 tot 4 jaren vergelijkbaar. Men krijgt de indruk, dat na het eerste jaar de groepen C en D minder recidieven hebben dan A en B. Hieruit mag men niet concluderen, dat na langdurige gecombineerde chemotherapie minder recidieven voorkomen, want *het zou kunnen zijn, dat ze later ontstaan*. Een dergelijke ontwikkeling schijnt zichtbaar te worden in de jaarverslagen van de Nederlandse Sanatorium Verzekering (N.S.V.). RUSSCHEN vermeldt in zijn verslag over 1954, dat de patiënten die wegens recidief werden opgenomen voor 18 % gerecidiveerd waren in het 1e jaar na ontslag, voor 20 % in het 2e jaar, voor 16 % in het 3e jaar, voor 18 % in 4e en 5e jaar samen, na het 5e jaar nog voor 28 %. In de verslagen over 1958 blijken de in dit jaar wegens recidief opgenomen patiënten voor 10 % in het 1e jaar gerecidiveerd, 10 % in het 2e, 8 % in het 3e, 18 % in het 4e en 5e en in 54 % na het 5e jaar. Het is in het bijzonder de grote groep recidieven van vroeger conservatief behandelde patiënten, die deze wijziging veroorzaakt. Dat kan betekenen, dat zij die alleen met bedrust en chemotherapie zijn behandeld laat recidiveren. Het is echter waarschijnlijk, dat de groep „meer dan 5 jaar” niet systematisch met tuberculostatica is behandeld, zodat hun hoge percentage recidieven niet wordt veroorzaakt door langdurig met chemotherapie behandelde gevallen, maar door de oude gevallen, die deze therapie niet of onvoldoende hebben gehad. Uit de gegevens van de N.S.V. is dus nog niets te concluderen over het late ontstaan van recidieven na moderne chemotherapeutische behandeling. Indien verschillende onderzoeken met elkaar worden vergeleken, moet rekening worden gehouden met de *uiteenlopende definities*

THERAPIEGROEP								
A					B			
Jaar sinds vertrek	Aantal geob- serveerde oud-patiënten aan begin van jaar x	Oud-patiën- ten wier ob- servatie in jaar x eindigde	In jaar x ge- recidiveerde oud-patiënten	% recidieven in jaar x	Aant. geob- serveerde oud-patiënten aan begin van jaar x	Oud-patiën- ten wier ob- servatie in jaar x eindigde	In jaar x gerecidiveerde oud-patiënten	% recidieven in jaar x
(x)	(p)	(q)	(r)	(s)	(p)	(q)	(r)	(s)
1e	26	—	1	3,8	47	1	2	4,3
2e	25	1	1	4,1	44	—	2	4,5
3e	23	—	1	4,4	42	—	—	0
4e	22	—	4	18,2	42	2	3	7,3
5e	18	3	1	6,1	37	15	—	0
6e	14	6	—	0	22	20	—	0
7e	8	7	—	0				
C					D			
1e	63	—	3	4,8	62	—	3	4,8
2e	60	2	—	0	59	7	1	1,8
3e	58	12	1	1,9	51	25	1	2,6
4e	45	18	—	0	25	23	—	0
5e	27	26	—	0	—	—	—	—

De waarden van p zijn berekend door de waarde van het voorgaande jaar te verminderen met (q+r) van dat jaar.

q is het aantal patiënten, waarvan de observatie is geëindigd om andere redenen dan recidief. Dit einde van de observatie kan veroorzaakt zijn door het tijdsverloop sinds ontslag of door overlijden.

s is berekend uit $r/(p-\frac{1}{2}q)$

TABEL XLVIII. DE JAARLIJKSE RECIDIEFPERCENTAGES VAN DE NIET-GEOPEREERDE PATIËNTEN IN DE VERSCHILLENDE THERAPIEGROEPEN

van het begrip recidief. KALT e.a. (1955), die alle wegens recidief in de jaren 1951—1954 opgenomen patiënten retrospectief bestudeerden, brengen daardoor al de voorwaarde sanatoriumopname in hun waarnemingen. EDENS (1958) bestudeerde de recidieven van patiënten, die in de jaren 1935—1952 herstelden van longtuberculose. Hij telt echter het terugvallen in de eerste 3 maanden na ontslag niet mee en evenmin de patiënten met nu en dan voorkomende positieve kweekproeven bij afwezigheid van andere tekenen van activiteit. HUISKEN (1957) spreekt alleen van recidief als opnieuw bedrust noodzakelijk is.

Als men recidiefcijfers uit verschillende tijden wil vergelijken, moet men bovendien rekening houden met een belangrijke verscherping van de *diagnostiek* in de latere jaren. Ten eerste is het bacteriologisch onderzoek sterk verbeterd, maar vooral blijkt het frequent toepassen van de tomografie van belang voor het vinden van speciaal de lichtere recidieven, die met overzichtsfoto en doorlichten nauwelijks vaststelbaar zijn.

Het vergelijken met cijfers uit andere landen is extra moeilijk, omdat de diagnostiek daar dikwijls andere methoden en normen heeft. Het overigens fraaie overzicht van Ross (1959) betreffende de in 1954 in Edinburgh behandelde patiënten blijkt in hoofdzaak bacteriologische criteria voor genezing aan te houden. Het lijkt mogelijk, dat op deze wijze aan een aantal recidieven met alleen röntgenologische veranderingen is voorbijgegaan en dat mede daardoor het percentage zo laag ligt.

BERNARD e.a. (1959b) geven de feiten van een naonderzoek van eind 1958 betreffende 595 patiënten, die in de jaren 1953—1955 met alleen rust en chemotherapie zijn behandeld. Er worden geen gegevens verstrekt over de aard van het recidief, maar wel over de frequentie. Evenals onze groepen C en D heeft deze serie ten dele een te korte observatietijd. Afgaande op hun waarnemingen over de in hun kliniek opgenomen recidiefgevallen achten zij het echter aannemelijk, dat $\frac{2}{3}$ van *het totale aantal te verwachten recidieven* binnen de tijd van 3 jaar ontstaat, en berekenen het te verwachten totaal op 9 %.

De veronderstelling, dat $\frac{2}{3}$ der recidieven in de eerste 3 jaar optreedt, behoeft voor onze patiënten niet op te gaan. Dat ziet men wel aan

de overigens kleine getallen in de groepen A en B, waar de aantallen der voor en na het einde van het 3e jaar opnieuw ziek geworden patiënten tot nu toe ongeveer even groot waren (tabel XLVI). Verwijdert men alle lichte ziektegevallen uit de tabel, dan blijken ook de ernstige gevallen deze verdeling te hebben (zie tabel XLVII). Voor vergelijking met de cijfers van andere onderzoekers zou men kunnen stellen, dat bij onze patiënten thans 50 % van alle recidieven in de eerste 3 jaren ontstaat. Past men deze schatting toe op de groep niet geopereerde patiënten dan ontstaat tabel XLIX. Daarbij is een correctie aangebracht voor het feit, dat 13 patiënten van groep C en 34 van groep D een kortere waarnemingstijd dan 3 jaar hebben.

	Aantal waargenomen in de eerste 3 jaren	Geschatte totale aantal	% van de 198 niet geopereerde patiënten
a) Alle recidieven	17	34	17 %
b) De recidieven, waarvoor bedrust werd voorgeschreven	13	26	13 %
c) De recidieven met veranderd röntgenbeeld en sputumpositiviteit	4	8	4 %

TABEL XLIX. SCHATTING VAN HET TOTALE AANTAL TE VERWACHTEN RECIDIEVEN BIJ DE NIET GEOPEREERDE PATIËNTEN.

Ross heeft na een waarnemingstijd van $\pm 3\frac{1}{2}$ jaar 12 recidieven op 409 patiënten. Volgens bovenvermelde schatting zou dat aantal ongeveer 20 worden op den duur, dus ± 5 %. Afgaande op de voornamelijk bacteriologische gegevens behoren deze gevallen vergeleken te worden met sub c) van tabel XLIX, evenals de 9 %, die BERNARD e.a. bij hun patiënten uiteindelijk verwachtten.

In de tabellen van EDENS zijn voor gevallen, behandeld in 1949—1952, in de eerste 3 jaren 40 recidieven vermeld op 324 patiënten. Als dit de helft van het totaal te verwachten aantal is, zouden er uiteindelijk 80 komen, dat is 25 %. Dit cijfer is het beste vergelijkbaar met sub b), gezien de omschrijving die de auteur geeft.

RECIDIËF EN CAVERNELITTEKEN.

In tabel L zijn de 139 niet geopereerde, vroeger caverneuze gevallen ingedeeld naar hun „minst betrouwbare” cavernelitteken. Als „minst betrouwbaar” gelden daarbij (zie hoofdstuk V, tabel XXIX): de volgelopen caveerne, het litteken met opheldering en de open genezen caveerne.

	Niet ge- opereerde, vroeger caverneuze gevallen*	Herver- schijning van de caverne	Vergro- ting van het litteken	Totaal der caverne- recidieven
Stervormig litteken	} 74	1	1	} 7
Klein haardvormig litteken		3	2	
Onduidelijk litteken	20	2	0	2
Volgelopen caveerne	15	1	1	2
Litteken met opheldering	18	1	0	1
Open genezen caveerne	12	0	0	0
Totaal	139	8	4	12

TABEL L. CAVERNELITTEKEN EN -RECIDIËF

* Voor de wijze van indeling zie tekst

Er kan worden vastgesteld, dat in alle 12 gevallen, waarin een cavernerecidief optrad, dit in het boven gedefinieerde minst betrouwbare litteken gebeurde. Volgens dit vrij grove overzicht hebben zich de vaak als minder gunstig betitelde genezingsvormen tot nu toe niet slechter gehouden dan de goede littekens. Dat is een verschil met de recidieven tijdens de sanatoriumkuur, die voornamelijk bij de volgelopen caveerne, het litteken met opheldering en de open genezen caveerne optraden. Weliswaar is een vrij groot aantal der „weinig betrouwbare” genezingsvormen later door resectie verwijderd, maar voor zover dit niet gebeurde, omdat het onnodig of onmogelijk was, is hun stabiliteit zeer voldoende gebleken.

In vroegere jaren hebben BERNOU en TRICOIRE (1949) de onbetrouwbaarheid der *volgelopen cavernes* duidelijk vastgesteld. In dezelfde richting gaan de conclusies van STEGERHOEK (1954), die bij de tussen 1947 en 1952 behandelde caverneuze gevallen constateerde, dat na vertrek uit het sanatorium 17 % der grote tegen 8 % der kleine

littekens recidiveerde. Het is mogelijk, dat in de jaren vóór de ruime toepassing der chemotherapie de genezing van dergelijke restafwijkingen minder ver ging dan thans. Daarvoor zou kunnen pleiten, dat evenals wij, ROSS en KAY (1956) bij de met chemotherapie behandelde patiënten geen correlatie konden vaststellen tussen litteken-grootte en recidiefneiging. De uitkomsten van het bacteriologisch onderzoek van resectiepreparaten stemmen met deze waarnemingen overeen. Uit kortgeleden volgelopen cavernes konden volgens MULDER-DE JONG (1960) soms nog wel tuberkelbacteriën gekweekt worden, maar wanneer de patiënt langer dan 9 maanden chemotherapie had ontvangen, viel de kweekproef steeds negatief uit.

De bovengenoemde 12 recidieven waren niet de enige, die zich ontwikkelden bij patiënten met een voormalig caverneus proces. Bij 8 anderen bestond de nieuwe ziektefase uit de reactivering van een kaashaard. Bij 2 van hen was het cavernelitteken door resectie verwijderd, maar de overige 6 toonden het beeld van een onveranderd cavernelitteken naast een recidiverende haar (nrs. 10, 15, 16, 23, 24 en 27 van tabel XL). Bacteriologisch gezien is dat niet zo vreemd. In de resectiepreparaten bevatten de meeste cavernelittekens maar weinig bacteriën. Daarnaast treft men soms strooihaarden aan met meer bacteriën, die na een chemotherapie van hoogstens 10 maanden nog goed kweekbaar kunnen zijn, terwijl de caverne-inhoud geen kweekbare bacteriën oplevert (MULDER-DE JONG). Of dit de verklaring is voor het reactiveren van een haar en het rustig blijven van het litteken, is verder niet na te gaan. Het recidiveren van een bijzondere categorie der haarden, namelijk de voormalige haarden met opheldering, is beschreven in hoofdstuk II.

Dat de 12 gevallen met *open genezen cavernes* niet recidiveerden is opmerkelijk. Er is nog maar weinig over het naonderzoek van deze bullae, „cystic cavities” en „open-healed cavities” gepubliceerd. PUECH e.a. (1959) hebben tomografisch 22 van deze beelden gedurende 15 maanden en 20 tussen 12 en 6 maanden gecontroleerd en zagen geen enkele weer overgaan in een actieve caverne. Aan het eind van hun waarnemingen waren 13 nog als bulla aanwezig, de rest was in

kleine littekens veranderd. Tijdens het sanatoriumverblijf (hoofdstuk V) zagen wij wel bij 2 open genezen cavernes een fase van onrust.

Om 3 redenen is het naonderzoek betreffende deze bullae moeilijk en soms teleurstellend. Ten eerste ziet het betrokken longgebied er op een overzichtsfoto of bij doorlichting gewoonlijk zo goed en helder uit, dat hiervan maar weinig doorsneefoto's gemaakt worden. Ten tweede zijn vanwege de soms zeer dunne structuren doorsneefoto's van de beste kwaliteit vereist. Ten derde tonen deze blazen plotselinge en totale veranderingen, die naar onze ervaring bijna altijd leiden tot verkleining (zie hoofdstuk II). PUECH zag als eindstadium meestal een klein litteken, wij hebben vrij vaak geen litteken kunnen aanwijzen.

Onze 12 patiënten die met een open genezen caverne vertrokken, waren ten tijde van het naonderzoek gedurende het volgende aantal

jaren weer thuis:

1 — 2	— 3	— 4	— 5	— 6	jaar
2	3	2	3	2	patiënten.

Van hen hadden 4 een chemotherapeutische behandeling (berekening zie blz. 161) van in totaal minder dan 1 jaar ontvangen, 4 tussen 1 en $1\frac{1}{2}$ jaar en 4 langer dan $1\frac{1}{2}$ jaar, waarbij de langste duur 27 maanden was. Bij 9 van de 12 waren de bullae niet goed meer te zien op de latere foto's. Bij 3, die respectievelijk $5\frac{1}{2}$, 3 en 1 jaar geleden vertrokken waren, was nog duidelijk iets van deze structuren zichtbaar.

De eerste had vóór zijn vertrek, $6\frac{1}{2}$ jaar geleden, een grote dunwandige bulla in de rechter longtop (zie de afb. 1 tot 4) en een wat kleinere met dikkere wand links boven. De rechter blaas bleek verdwenen te zijn 2 jaar nadat de patiënt uit het sanatorium was ontslagen. De linker heeft in de loop der jaren een wisselend beeld gehad, evenals in het laatste jaar in het sanatorium. Soms lijkt hij volgelopen, soms half vol met vorming van een spiegel, soms is het weer de lege holte, die ook wisselend is van grootte. De frequent ingezette sputumcultures zijn steeds negatief. Chemotherapie heeft deze patiënt niet meer gehad. De tweede patiënt had bij zijn vertrek rechts een knikker grote en links een pruimgrote blaas, die zich via de bronchus met

lipiodol lieten vullen. Na 3 jaren was de rechter blaas niet duidelijk meer, de linker leek meer onregelmatig en hoekig van vorm geworden. De derde patiënte, die 27 maanden lang voor een zeer uitgebreide tuberculose met chemotherapie werd behandeld, vertrok ongeveer $1\frac{1}{2}$ jaar voor de datum van het naonderzoek met 2 pruimgrote restholten, waarvan de wand ongeveer een millimeter dik was. Haar sputum is steeds negatief gebleven. De holten waren ongeveer $1\frac{1}{2}$ jaar voor vertrek uit het sanatorium dunwandig geworden, waarbij ze in grootte iets waren toegenomen (zie hoofdstuk II). Bij het naonderzoek bleken ze beide verkleind tot plusminus druifgroot.

ALTMANN en DIAZ (1958) hebben als patholoog-anatoom waargenomen, dat de „cystic cavities” meestal vrij zijn van tuberculose als het sputum minstens 12 maanden voor de operatie geen tuberkelbacteriën meer bevat. Onze met open genezen cavernes vertrokken patiënten hadden in het sanatorium allen reeds een periode van een jaar met negatief sputum doorgemaakt. Het verdere verloop van deze gevallen komt overeen met ALTMANN's waarnemingen. Open genezing lijkt bij strenge criteria een goede genezingsvorm.

HET VERBAND TUSSEN HET RÖNTGENBEELD AAN HET BEGIN VAN DE BEHANDELING EN HET RECIDIEF NA VERTREK.

Wat *het aantal en de grootte der cavernes* betreft, kan men met gebruikmaking van de indeling in caverneklassen tabel LI opstellen. Een dergelijke tabel ondervindt de invloeden van allerlei niet erin vermelde omstandigheden, bijvoorbeeld de therapieduur, die grote invloed zal blijken te hebben op het recidiefpercentage (zie blz 181).

Voor het totaal der in het naonderzoek betrokken gevallen lijkt het of de caverneklasse niet van invloed is op de recidiefkans. Bezie men echter alleen de niet geopereerde patiënten, dan is er naar verhouding een groter aantal recidieven voorgekomen bij de patiënten, die veel of grote cavernes hadden, hoewel deze over het algemeen langer behandeld waren dan de anderen. Mogelijk is de oorzaak van deze grotere recidieffrequentie niet gelegen in de ernst van de tuberculeuze afwijkingen, maar in de hierbij volgens sommige auteurs dikwijls voorkomende astmatische constitutie (zie blz 193). Dat vele van de recidieven in deze groep patiënten niet ernstig waren, kan

mede veroorzaakt zijn door de toegepaste langdurige chemotherapie. In andere onderzoeken worden verschillende meningen verkon-

	Caverneklasse	Totaal der patiënten	Alle recidieven	Alle met bedrust of sanatorium-opname behandelde recidieven	Recidieven met veranderingen in het röntgen-beeld en pos. sputum
Alle patiënten van het onderzoek	zonder caverne	110	9 = 8 %	5 = 5 %	3 = 3 %
	caverneus 1e kl.	67	6 = 9 %	3 = 4 %	1 = 1 %
	caverneus 2e kl.	131	9 = 7 %	7 = 5 %	5 = 4 %
	caverneus 3e kl.	86	9 = 10 %	7 = 8 %	1 = 1 %
	totaal	394	33 = 8 %	22 = 6 %	10 = 3 %
Niet geopereerde patiënten	zonder caverne	56	6 = 11 %	4 = 7 %	2 = 4 %
	caverneus 1e kl.	36	4 = 11 %	3 = 8 %	1 = 3 %
	caverneus 2e kl.	66	6 = 9 %	4 = 6 %	3 = 5 %
	caverneus 3e kl.	40	8 = 20 %	6 = 15 %	1 = 3 %
	totaal	198	24 = 12 %	17 = 9 %	7 = 4 %

TABEL LI. HET VERBAND TUSSEN AANTAL EN GROOTTE DER CAVERNES AAN HET BEGIN VAN DE BEHANDELING EN DE FREQUENTIE EN ERNST DER RECIDIEVEN

digd over de vraag of het recidiveren bij de genezen patiënt met destijds caverneuze tuberculose frequenter is dan bij degene met een niet caverneus proces. Uit de tijd vóór het systematische gebruik der antibiotica vermelden KALT e.a. (1955) een hogere frequentie bij de caverneuze ftisis, HUISKEN (1957) en EDENS (1958) echter niet. RALEIGH (1957) vond bij de chemotherapeutisch behandelde patiënten uit het tijdvak 1949—1954 meer recidieven als hun proces aan het begin van de behandeling caverneus geweest was, onafhankelijk van het feit of er later operatieve therapie was toegepast. WILLIAMSON (1959) zag bij de in 1951 behandelde patiënten, dat de ongunstigste recidiefcijfers bij de caverneuze processen voorkwamen. Bij de in 1954 behandelde aandoeningen ontstonden evenwel meer recidieven bij de niet-caverneuze categorie. Hij acht het mogelijk, dat deze verandering ontstaan is door minder frequente toepassing van specifieke therapie bij deze laatste groep. De literatuur biedt op dit punt dus niet veel houvast.

Men kan de patiënten ook indelen naar de *uitgebreidheid van hun afwijkingen aan het begin van de behandeling*, als op blz. 147.

	Uitgebreidheid van het proces	Totaal der patiënten	Alle recidieven	Alle met bedrust of sanatorium-opname behandelde recidieven	Recidieven met veranderingen in het röntgenbeeld en positief sputum
Alle patiënten van het naon-onderzoek	Beperkt	143	10 = 7 %		
	Matig uitgebreid	154	12 = 8 %		
	Uitgebreid	97	11 = 11 %		
	Totaal	394	33 = 8 %		
Niet geopereerde patiënten	Beperkt	50	3 = 6 %	2 = 4 %	1 = 2 %
	Matig uitgebreid	90	11 = 12 %	9 = 10 %	4 = 4 %
	Uitgebreid	58	10 = 17 %	6 = 10 %	2 = 3 %
	Totaal	198	24 = 12 %	17 = 9 %	7 = 4 %

TABEL LII. HET VERBAND TUSSEN DE UITGEBREIDHEID DER AFWIJKINGEN AAN HET BEGIN DER BEHANDELING EN DE FREQUENTIE EN ERNST DER RECIDIEVEN

De invloed hiervan op de frequentie van het recidiveren kan dan het best worden bestudeerd bij de niet geopereerde gevallen (zie tabel LII). In deze categorie zijn er naar verhouding meer recidieven onder de uitgebreide aandoeningen dan onder de beperkte. In dit opzicht lopen de uitkomsten van tabel LII min of meer parallel met die van tabel LI. Weliswaar is bij de indeling naar uitgebreidheid geen rekening gehouden met de aanwezigheid van cavernes, maar over het algemeen zullen de grote of talrijke cavernes van de 3e caverneklasse voorkomen in uitgebreide processen, zodat deze categorieën voor een goed deel uit dezelfde gevallen bestaan. Ook van uitgebreide processen is beschreven, dat ze meer voorkomen bij de astmatische constitutie (KREUKNIET 1959, VAN ERPECUM en VAN GEUNS 1957). Hun hogere recidieffrequentie kan dus samenhangen met de hoge recidieffrequentie, die bij deze constitutie schijnt voor te komen (zie blz. 192). Dat onder de uitgebreide processen de recidieven meestal niet ernstig zijn geweest, kan ook hier veroorzaakt zijn door de lange duur van de toegepaste chemotherapie.

Uit het voorafgaande is begrijpelijk, dat de literatuur ook op dit punt tegenstrijdige meningen bevat. In de jaren vóór het gebruik der chemotherapeutica constateerde MITCHELL (1953a) een invloed van de grootte der aanvankelijk bestaande afwijkingen op de latere

recidiefkans. EDENS en HUISKEN zagen deze invloed niet, AKKERMANN (1957) daarentegen wel. STEGERHOEK (1954) zag meer recidieven bij dubbelzijdige dan bij enkelzijdige processen. De cijfers van ROSS (1959), die betrekking hebben op chemotherapeutisch behandelde patiënten, wijzen ook in de richting van een grotere recidiefkans bij uitgebreide processen. WILLIAMSON (1959) constateerde een met de tijd veranderende situatie. Bij de in 1947 en 1951 behandelde patiënten hadden de uitgebreide processen een duidelijk hoger aantal recidieven, bij hen die in 1954 behandeld werden was dit niet het geval. Hij vermoedt, dat een deel der beperkte processen in laatstgenoemd jaar niet dezelfde behandeling gehad heeft als de meer uitgebreide gevallen.

In het voorgaande zijn de recidieven betrokken op de uitgebreidheid van het longproces aan het begin van de behandeling. Men kan ook trachten ze in verband te brengen met het algemene *beeld der afwijkingen, die na de behandeling overblijven*. STEGERHOEK (1954) geeft aan, dat vooral processen met dichte restafwijkingen neigen tot recidief. ROSS (1959) vermeldt, dat een grotere omvang der restafwijkingen gepaard gaat met een grotere recidiefkans. EDENS (1958) ziet dit verband niet, maar stelt vast, dat bij duidelijke tekenen van induratie recidivering minder frequent is.

Wanneer men, zoals wij, de afwijkingen op het planigram vergelijkt, is het moeilijk om de veranderingen in de omvang en het aspect der haarden in maat en getal vast te leggen. Het blijkt dan dikwijls, dat afwijkingen, die op een overzichtsfoto verdwenen lijken, slechts kleiner zijn geworden. Terwijl het verdwijnen van het exsudatieve deel der afwijkingen op het planigram goed te volgen is, is hierop moeilijk vast te stellen, in hoeverre bindweefselontwikkeling plaats vindt tijdens de genezing. De induratie, die EDENS constateerde bij de zonder chemotherapie behandelde patiënten, zal zich bovendien bij toepassing dezer therapie waarschijnlijk minder sterk ontwikkelen, gezien de waarnemingen van AUERBACH (1955) en CANETTI (1954). (zie blz. 25). Om bovenstaande redenen is afgezien van een vergelijkende beoordeling van de omvang en aard der afwijkingen aan het einde van de kuur.

	Niet geopereerde patiënten			Geopereerde patiënten			Totaal
	Behandelingsduur in maanden			Behandelingsduur in maanden			
	tot 7½	8—12	meer dan 12	tot 7½	8—12	meer dan 12	
Aantal gecontroleerde patiënten	55	85	58	34	77	85	394
Alle recidieven	13 = 24 %	6 = 7 %	5 = 9 %	4 = 12 %	3 = 4 %	2 = 2 %	33
Recidieven, waarvoor bedrust voorgeschreven is	9 = 15 %	5 = 6 %	3 = 5 %	1 = 3 %	3 = 4 %	1 = 1 %	22
Recidieven met verandering in het röntgenbeeld en positief sputum	6 = 11 %	1 = 1 %	0	1 = 3 %	2 = 3 %	0	10

TABEL LIII. RECIDIEF EN TOTALE DUUR VAN DE CHEMOTHERAPIE TIJDENS DE VOORAFGAANDE SANATORIUMBEHANDELING

RECIDIEFKANS EN DUUR DER VOORAFGAANDE CHEMOTHERAPIE.

In tabel LIII is de totale duur der chemotherapeutische behandeling op dezelfde wijze berekend als vermeld op blz. 161.

Als men alle recidieven meetelt, liggen, zoals reeds is gebleken, de recidiefpercentages voor de geopereerde patiënten belangrijk lager dan voor de niet-geopereerde. In beide categorieën vallen echter de kort behandelde patiënten op door een hoog percentage. Beperken we ons tot de niet geopereerde gevallen, dan blijkt het recidiefpercentage van de kort behandelde groep significant te verschillen met dat der langer behandelde groepen, onafhankelijk van het criterium, dat men voor het begrip recidief aanlegt. Opvallend is verder, dat de percentages van de langst behandelde groep weinig verschillen met die van de groep met middelmatige behandelingsduur.

	Behandelingsduur in maanden			Totaal
	tot 7½	8—12	meer dan 12	
Aantal gecontroleerde patiënten	55	68	28	151
Alle recidieven	13 = 24 %	6 = 9 %	3 = 11 %	22
Recidieven met verandering in het röntgenbeeld en positief sputum	6 = 11 %	1 = 1 %	0	7

TABEL LIV. RECIDIEF EN TOTALE DUUR DER CHEMOTHERAPIE BIJ DE NIET GEOPEREERDE PATIËNTEN, DIE MINSTENS 3 JAAR GELEDEN ONTSLAGEN ZIJN

Om deze betrekkingen zuiverder te kunnen beoordelen, zijn in de overeenkomstige tabel LIV alleen die patiënten opgenomen, die minstens 3 jaar geleden uit het sanatorium vertrokken zijn. Door deze beperking veranderen echter de recidiefverhoudingen tussen de groepen nauwelijks.

Voor al in de buitenlandse literatuur zijn reeds mededelingen verschenen over de invloed van de duur der chemotherapie op de recidiefkans. GERNEZ-RJEU (1958) constateerde het bestaan van deze relatie bij een patiëntengroep met beperkte afwijkingen en een observatietijd

van 2-5 jaar. Voor caverneuze gevallen vond VÉRAN (1957) hetzelfde; de observatietijden waren echter nog kort. BERNARD (1959b) meldde de volgende recidiepercentages van alleen met chemotherapie behandelde patiënten: na behandelingen korter dan 9 maanden 7,7 %, 9—18 maanden 4,7 %, langer dan 18 maanden 2,8 %. Hij wees er echter zelf op, dat juist deze laatste groep een korte observatietijd had, waardoor deze cijfers nog maar beperkte betekenis hebben.

Een tweetal onderzoeken uit Groot-Brittannië geeft aan welke grote invloed men daar toekent aan de duur der chemotherapie. Het naonderzoek van ROSS (1959) betreft de patiënten die in 1954 in de hospitalen van Edinburgh zijn behandeld. Hun toestand is aan het eind van 1958 beoordeeld, dat is 2-3½ jaar na het beëindigen van de behandeling.

Voor de groep patiënten, wier bacteriën tijdens de behandeling normaal gevoelig waren of resistent bleken tegen hoogstens één der medicamenten, geeft hij de volgende recidiepercentages:

	Behandelingsduur in maanden			
	tot 6	6—11	12—17	18 en meer
Aantal gevallen	15	57	120	198
Aantal recidieven	2 = 13,3 %	4 = 7 %	1 = 0,8 %	1* = 0,5 %

* Op goede gronden werd aangenomen, dat dit geval als primair resistent niet in deze reeks thuis hoorde

WILLIAMSON (1959) geeft de resultaten van een naonderzoek, dat in verschillende Engelse en Schotse centra is gedaan bij de patiënten, behandeld in 1947, 1951 en 1954. Ook hij ziet de sterke invloed van de duur der chemotherapie. Er is maar 1 recidief op 35 patiënten die 1½-2 jaar en geen op 73 patiënten die langer zijn behandeld.

Men vraagt zich af, in hoeverre deze cijfers voor ons betekenis hebben en of men ze zonder meer in onze situatie kan gebruiken. Het blijkt, dat daaraan enkele bezwaren zijn verbonden. In de eerste plaats hebben de beide laatste onderzoeken gemeen, dat een niet gering deel der patiënten een resectie of andere ingreep heeft ondergaan, waardoor de uitkomsten niet alleen betrekking hebben op de

behandeling met chemotherapie. Bovendien heeft Ross de patiënten met meervoudige resistentie uit de tabel gelaten. Ook zijn de observatietijden voor de het langst behandelde patiënten vrij kort, namelijk hoogstens 2½ jaar, terwijl juist de kort behandelde heel wat langer geobserveerd zijn.

Er zijn echter punten van meer belang, namelijk of de gebruikte criteria voor recidief wel gelijk zijn en welke rol de röntgenologie bij hun controle speelt. WILLIAMSON geeft hiervan geen duidelijke omschrijvingen. Ross stelt als eis om in het onderzoek te worden opgenomen, dat de patiënt zijn behandeling voltooid heeft en daarbij minstens 3 maanden negatief is. Röntgenologische criteria voor genezing en recidief vermeldt hij niet. Bij al zijn recidiefgevallen waren echter de kweekproeven op tuberkelbacteriën positief en bij allen waren resistentiebepalingen mogelijk. Hij vermeldt niet, of hij recidieven heeft waargenomen met alleen veranderingen van het röntgenbeeld. Vele onderzoekers (Symposium of the Deborah Sanatorium 1959) zien tegenwoordig onmiskenbare recidieven van het tuberculeuze proces waarbij het sputum negatief blijft. Onze ervaringen stemmen hiermee overeen. Het is dus waarschijnlijk, dat Groot-Brittannië en Nederland niet dezelfde normen aanleggen voor genezing en recidief en ook niet op dezelfde wijze controleren.

Als in onze serie buiten beschouwing blijven de patiënten, bij wie zonder enige verandering in het röntgenbeeld hoogstens 1 of 2 maal positief sputum is geconstateerd, zijn bij de patiënten met een langere behandelingsduur dan 12 maanden — dit zijn 58 niet geopereerde en 85 wel geopereerde — alleen recidieven voorgekomen met verandering van het röntgenbeeld, maar negatief sputum. Duidelijke recidieven met positief sputum hebben wij dus *na meer dan 12 maanden chemotherapie* niet gezien. Zo bezien zijn onze uitkomsten wel in overeenstemming met die van Ross. Echter zelfs onder onze 12 niet geopereerde patiënten, die langer dan 18 maanden behandeld waren, ontstond een recidief met duidelijke röntgenologische veranderingen maar negatief sputum, evenals bij 1 van 18 geopereerde patiënten, die een zo lange behandeling ondergingen.

Dat wij dergelijke gevallen wel zien en Ross niet, kan behalve aan verschillen in beoordeling ook liggen aan de hogere dosering van

chemotherapeutica, die in Groot-Brittannië wordt gegeven. Met name wordt streptomycine daar dagelijks gegeven in een dosis van 1 gram (zie hoofdstuk III), terwijl wij een dosis van 0,5 gram geven om de andere dag of dagelijks. In hoeverre daarnaast de Britse patiënten met strenge bedrust zijn behandeld, is uit het artikel van Ross niet duidelijk. Wel krijgt men de indruk, dat een vertrek uit het hospitaal na 8 à 9 maanden met voortzetting van de chemotherapie thuis, niet ongebruikelijk is. In hoofdstuk II hebben wij beschreven, dat de consequent doorgevoerde bedrustkuur waarschijnlijk een belangrijke steun voor de chemotherapeutische behandeling is. Het zou daarom kunnen zijn, dat in wezen het resultaat van de Britse behandelingswijze met langere chemotherapie en hogere dosering van Sm toch overeenkomt met onze behandelingswijze, die strenge bedrust als essentieel element bevat. Zonder een nauwkeuriger vergelijking van elkaars werkwijze en resultaat is echter een goed oordeel niet mogelijk.

DUUR DER ZIEKTE EN NEIGING TOT RECIDIEF.

In tabel LV is de betrekking neergelegd tussen de totale duur der ziekteperioden, die aan de laatste sanatoriumkuur voorafgingen en het recidiveren na ontslag. De wijze van berekening van de ziekte-duur is vermeld op blz. 22.

De recidieffrequenties van de drie ziekteduurgroepen blijken significant te verschillen ($P < 0,05$). Men zal deze correlatie niet geheel los moeten zien van enkele eerder beschreven betrekkingen. Een lange ziekteduur kwam vaak voor bij patiënten, die opgenomen werden met uitgebreide afwijkingen en ook bij degenen met grote of multipole cavernes, twee categorieën die opvielen door hun relatief hoog recidiepercentage.

Het artikel van BERNARD e.a. (1959b) over het recidiveren van de patiënten, die in de jaren 1953-1955 met chemotherapie waren behandeld, bevat een overeenkomstige conclusie. Zij zagen namelijk 4,1 % recidieven bij de patiënten, die behandeld waren voor een kort tevoren ontstane tuberculose, tegen 8,1 % bij de patiënten met oudere processen.

Een lange duur van de ziekte kan voortkomen uit langzaam genezen

	Patiënten die tijdens de laatste kuur niet werden geopereerd				Patiënten die tijdens de laatste kuur wel werden geopereerd			
	totaal	Duur der ziekte in jaren			totaal	Duur der ziekte in jaren		
		0— $\frac{3}{4}$	1—3	meer dan 3		0— $\frac{3}{4}$	1—3	meer dan 3
Aantal patiënten	198	87	72	39	196	70	100	26
Alle recidieven	24	7 = 8 %	10 = 14 %	7 = 18 %	9	1 = 1 %	5 = 5 %	3 = 12 %

TABEL LV. RECIDIEF EN TOTALE DUUR DER ZIEKTEPERIODEN VOORAFGAANDE AAN DE LAATSTE SANATORIUMKUUR

of uit herhaaldelijk recidiveren. Men kan zich afvragen, of bepaalde patiënten een grotere neiging tot recidiveren hebben dan andere en dit nagaan bij *de groep, die reeds tijdens de laatste kuur een terugval had*. Van onze 56 gevallen van recidivering tijdens de sanatoriumkuur zijn 51 in dit naonderzoek betrokken. Van hen zijn 7 thuis weer gerecidiveerd, dat is 14 %. De overige 26 recidieven vormen 8 % van de groep van 343 patiënten, die in het sanatorium geen terugval doormaakten. Het verschil is niet significant ($P = 0,25$).

COMBINATIE VAN ENKELE FACTOREN.

De *voorafgaande ziekteduur*, de *uitgebreidheid der afwijkingen* aan het begin der laatste sanatoriumbehandeling en de *duur der chemotherapie* zijn 3 van de belangrijkste tot hier toe gevonden factoren, die betekenis schijnen te hebben voor het later ontstaan van recidief. Welke de voornaamste is, is zo niet duidelijk, maar men kan hun gezamenlijke invloed op bij voorbeeld de volgende manier onderzoeken. Daartoe zijn de niet geopereerde patiënten in 2 groepen gesplitst, een groep met veel (V.K.) en een groep met geringe recidiefkansen (G.K.). In de groep V.K. zijn alle uitgebreide processen, in de groep G.K. alle beperkte processen geplaatst. De matig uitgebreide zijn als volgt verdeeld: al degenen met een ziekteduur van meer dan 3 jaar zijn bij V.K. gevoegd en ook zij die, met een anamnestic kortere ziekteduur, op de röntgenfoto de tekenen hadden van een niet geringe oudere ftisis. Als criteria voor dit laatste werden genomen: processen met een belangrijke schrompeling (onder uitsluiting van atelectasen door een hiluskliaandoening) en induratieve met verkalking gepaard gaande processen van niet te beperkte omvang. Tabel LVI demonstreert de betrekkingen tussen de behandelingsduur en de recidieven in de groepen V.K. en G.K.

Verrassend is het tiental recidiefgevallen in de eerste kolom. De invloeden van de grote uitgebreidheid der afwijkingen en de lange ziekteduur werken hier samen met de andere ongunstige factor, de korte behandelingsduur. Daarbij is het zevental recidieven onder de 8 patiënten van groep A bijzonder opvallend. Men vraagt zich af

Therapiegroep	Groep V.K.*						Groep G.K.*					
	Behandelingsduur in maanden						Behandelingsduur in maanden					
	tot 7½		8—12		Meer dan 12		tot 7½		8—12		Meer dan 12	
	Aant. pat.	Recid.	Aant. pat.	Recid.	Aant. pat.	Recid.	Aant. pat.	Recid.	Aant. pat.	Recid.	Aant. pat.	Recid.
A	8	7	8	1	3	0	6	0	1	0	0	—
B	8	3	10	1	2	1	20	2	7	0	0	—
C	0	—	14	1	6	0	10	1	24	2	9	0
D	1	0	11	0	21	2	2	0	10	1	17	2
Totaal	17	10= 59%	43	3= 7%	32	3= 9%	38	3= 8%	42	3= 7%	26	2= 8%
Waarvan recidieven met verandering in het röntgenbeeld en pos. sputum	3		1		0		3		0		0	

TABEL LVI. DE INVLOED VAN DE SOORT VAN BEHANDELING, DE BEHANDELINGSDUUR, DE VOORAFGAANDE ZIEKTEDUUR EN DE UITGEBREIDHEID DER AFWIJKINGEN OP HET RECIDIVEREN DER NIET GEOPEREERDE PATIËNTEN

* V.K. en G.K.: zie tekst

of er bijzondere begunstigende factoren waren, die in dit groepje een recidiepercentage van $87\frac{1}{2}$ veroorzaakten, of ze bijvoorbeeld korter behandeld waren dan de patiënten van de eerste kolom van groep G.K. Voor alle hoogstens $7\frac{1}{2}$ maand behandelde patiënten geeft tabel LVII daarom meer nauwkeurig de duur der chemotherapie weer.

Hieruit wordt duidelijk, dat er voor deze categorie tussen de groepen G.K. en V.K. geen belangrijke verschillen bestaan in behandelingsduur.

Ook wat de toestand bij vertrek betreft, waren er geen belangrijke verschillen, en voldeden de gevallen aan dezelfde eisen van bacteriologische negativiteit en röntgenologische stabiliteit. Het aantal patiënten, dat na voltooiing der chemotherapie, na caverneverdwijning en sputumconversie niet de volledige mobilisatiekuur in het sanatorium beëindigde, maar vervroegd vertrok, was in beide kort behandelde groepen ongeveer gelijk, namelijk 2 in de groep V.K. en 4 in de groep G.K. Het vrij lange tijdsverloop tussen het vertrek uit het sanatorium en de meeste reactiveringen draagt ook bij tot de waarschijnlijkheid, dat het proces van deze patiënten bij ontslag rustig was. De 10 recidieven bij de kort behandelde patiënten van de groep V.K. (tabel LVI) ontstonden namelijk als volgt: 1 in 't eerste jaar na ontslag, 1 in het tweede jaar, 5 in het derde jaar en 3 in het vierde jaar.

In tabel LVI wordt geen rekening gehouden met het feit, dat een aantal der lang behandelde patiënten nog maar weinig jaren geleden ontslagen is. Om deze factor uit te schakelen zijn in de overeenkomstige tabel LVIII in totaal 47 patiënten buiten beschouwing gelaten, namelijk zij, die korter dan 3 jaar voor de datum van het naonderzoek waren vertrokken. Uit de tabel blijkt dat deze uitsluiting het algemene beeld nauwelijks verandert.

Wanneer de patiënten naar de uitgebreidheid der afwijkingen en de voorafgaande ziekteduur gegroepeerd worden, op de wijze als voor tabel LVI, LVII en LVIII is gedaan, blijken dus in het bijzonder bij de kort behandelde patiënten met uitgebreide processen en lange voorafgaande ziekteduur veel recidieven voor te komen. Bij een

Therapie- groep	Groep V.K.								Groep G.K.							
	Behandelingsduur in maanden								Behandelingsduur in maanden							
	tot 4		tot 5		tot 6		tot 7½		tot 4		tot 5		tot 6		tot 7½	
	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.
A	2	2	1	1	3	2	2	2	—		2	0	2	0	2	0
B	—		2	0	2	0	4	3	5	1	4	0	4	1	7	0
C	—		—		—		—		—		—		3	1	7	0
D	—		—		1	0	—		—		—		—		2	0
Totaal	2	2	3	1	6	2	6	5	5	1	6	0	9	2	18	0

TABEL LVII. DE BEHANDELINGSDUUR EN HET RECIDIVEREN BIJ DE NIET GEOPEREERDE PATIËNTEN DIE HOOGSTENS 7½ MAAND CHEMOTHERAPIE HEBBEN ONTVANGEN

	Groep V.K.			Groep G.K.		
	Behandelingsduur in maanden			Behandelingsduur in maanden		
	tot 7½	8—12	meer dan 12	tot 7½	8—12	meer dan 12
Aantal patiënten	17	36	17	38	32	11
Recidieven	10 = 59 %	3 = 8 %	1 = 6 %	3 = 8 %	3 = 9 %	2 = 18 %

TABEL LVIII. ALS TABEL LVI, DOCH BEPERKT TOT DE PATIËNTEN, DIE MINSTENS 3 JAAR GELEDEN HET SANATORIUM HADDEN VERLATEN

langere behandelingsduur wordt deze groep, wat zijn recidieffrequentie betreft, weer ongeveer gelijk aan die met meer beperkte processen en kortere ziekteduur. Dat de frequentie der recidieven bij de langste behandelingen niet nog geringer is, is in overeenstemming met de gegevens van tabel LIII.

DE RECIDIEFFREQUENTIE BIJ MANNEN EN VROUWEN.

Van genoemde 24 recidieven in de groepen V.K. en G.K. samen kwamen er 18, dat is 16 %, voor bij de 111 aanwezige mannen en 6, dat is 7 %, bij de 87 vrouwen. Het verschil tussen deze percentages is juist significant ($P = 0,05$). Dat de mannen een grotere neiging tot recidief hebben, is ook door KALT e.a. (1955) beschreven. In de cijfers van AKKERMAN (1957) is het verschijnsel minder opvallend, en in die van EDENS (1958) blijkt er niets van. De verdeling over de groepen G.K. en V.K. van de recidieven bij mannen en vrouwen is weergegeven in tabel LIX.

	V.K.		G.K.	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
Aantal patiënten	46	46	65	41
Recidieven	11 = 24 %	5 = 11 %	7 = 11 %	1 = 2 %

TABEL LIX. DE RECIDIEVEN BIJ DE NIET GEOPEREERDE MANNEN EN VROUWEN, INGEDEELD NAAR HUN VOORAFGAANDE ZIEKTEDUUR EN DE UITGEBREIDHEID VAN HUN PROCES

De percentageverschillen zijn significant ($P = 0,04$) en suggereren een invloed van het geslacht, doch voor een juiste beoordeling moet ook rekening worden gehouden met de duur der chemotherapie, zoals in tabel LX is gebeurd ten aanzien van de groep V.K.

Doordat naar verhouding bij de mannen een korte behandeling vaker voorkwam dan bij de vrouwen, geeft tabel LIX een overdreven beeld van de werkelijke situatie. Tabel LX laat zien dat na een korte behandeling in de groep V.K. zowel de mannen als de vrouwen een hoog, weinig verschillend recidiefpercentage hadden, en dat na langere

	Mannen			Vrouwen		
	Behandelingsduur in maanden			Behandelingsduur in maanden		
	tot 7½	8—12	meer dan 12	tot 7½	8—12	meer dan 12
Aantal patiënten	11	22	13	6	20	20
Recidieven	7 = 64 %	2 = 10 %	2 = 15 %	3 = 50 %	1 = 5 %	1 = 5 %

TABEL LX. DE RECIDIEVEN BIJ DE MANNEN EN DE VROUWEN VAN DE GROEP V.K. IN VERBAND TOT DE DUUR DER CHEMOTHERAPIE

behandelingen de man vaker recidiveerde dan de vrouw. Door de kleine aantallen hebben deze waarnemingen echter geen statistische betekenis.

RECIDIEF EN ASTMATISCHE CONSTITUTIE.

KREUKNIET (1959) en VAN ERPECUM en VAN GEUNS (1957) hebben er op gewezen, hoe longtuberculose in haar verloop wordt beïnvloed door een bij de patiënt bestaande astmatische constitutie of chronische eosinophiele bronchitis. Deze berusten (zie ook ORIE 1957) blijkbaar op een overgeërfde aanleg met de volgende ziektebeelden:

astma bronchiale

astmatische (chronische eosinophiele) bronchitis

emphyseem,

waarbij een neiging blijkt te bestaan tot het vormen van symmetrische bronchiectasieën en tot het ontstaan van bacteriële bronchitis en pneumonieën.

De allergie speelt dikwijls een duidelijke rol, zich uitend in een hoog aantal eosinophiele leucocyten in sputum, bloed en neussecreet, en in het frequent voorkomen van bijvoorbeeld hooikoorts, dauw-worm, eczeem en rhinitis vasomotorica bij de patiënt zelf en in zijn familie.

De gemeenschappelijke achtergrond van deze ziektebeelden en symptomen is niet bekend, maar het zou een overgevoeligheid in algemene zin kunnen zijn (ORIE). De volledig ontwikkelde ziektebeelden (astma, astmatische bronchitis en emphyseem) geven bij de herkenning en rubricering niet zoveel moeilijkheden. Veel moeilijker onder te brengen zijn patiënten, die anamnestic, bij lichamelijk onderzoek en bij onderzoek van longfunctie, bloed en sputum slechts enkele symptomen van de astmatische constitutie tonen (LÖWENBERG 1959). Zolang het wezen en de omgrenzing van het syndroom niet geheel vaststaan, blijft het moeilijk te beoordelen, of de weinige symptomen van sommige patiënten op de aanwezigheid van een astmatische constitutie berusten, en dit is niet alleen van theoretisch belang. Het wordt immers langzamerhand duidelijk,

dat sommige longziekten in het bijzonder bij astmatici ernstige vormen aannemen, bijvoorbeeld de ziekte van Besnier-Boeck (TEN HAVE 1958) en andere vooral bij astmatici tot ernstige klinische symptomen leiden, bijvoorbeeld anthracosilicosis (DE VRIES 1958). Wat het voorkomen van de astmatische constitutie bij tuberculose-patiënten betreft, vonden zowel KREUKNIET als VAN ERPECUM en VAN GEUNS een hoog percentage, respectievelijk 24,8 en 48 %, getallen die aanzienlijk hoger liggen dan het voorkomen van deze anomalie in de gehele bevolking. Zo vond ZUIDERWEG (geciteerd door LÖWENBERG) in zijn huisartsenpraktijk 5 % met een astmatische constitutie, OOSTINGH (1958) 6 %, terwijl bij keuringen en controles van studenten en verpleegsters volgens ORIE 4,6 tot 8,0 % werd vastgesteld. Het hoge cijfer van VAN ERPECUM e.a. betreft trouwens een geselecteerd materiaal, omdat bij deze patiënten het gelijktijdig bestaan van tuberculose en astma vaak de reden is geweest voor hun uitzending naar Davos. Een dergelijke selectiefactor is niet aanwijsbaar bij de 250 patiënten, die KREUKNIET in het sanatorium te Hellen-doorn beschreef.

Zowel KREUKNIET als VAN ERPECUM en VAN GEUNS vermelden, dat het *verloop van de tuberculose* bij deze astmatische groep ernstiger is dan bij de overige patiënten. Volgens KREUKNIET worden de astmatici relatief vaker voor een recidief opgenomen, is hun proces uitgebreider, hun sputum vaker microscopisch positief en treedt de sputumconversie minder snel en uiteindelijk in een geringer percentage op dan bij de niet-astmatici. Volgens VAN ERPECUM en VAN GEUNS hadden hun astmalijders voor de opname in het algemeen gedurende een groter aantal jaren geleden aan actieve tuberculose dan de overige patiënten. Zij vonden bovendien het tuberculeuze longproces van de astmatici uitgebreider en vaker caverneus.

Door de tuberculose kunnen enkele typische verschijnselen van de astmatische constitutie verdwijnen of veranderen. In fasen van grote activiteit van de tuberculose vindt men in het bloed dikwijls niet een verhoogd aantal eosinophile leucocyten, maar is dit eerder te laag of normaal. In hoeverre de Sm- en PAS-toediening soms een eosinophilie veroorzaken, is moeilijk uit te maken (KREUKNIET). Bij over-

gevoeligheidsverschijnselen tegen deze middelen is een eosinophilie nu en dan aanwezig. Het is ook mogelijk, dat juist bij mensen met een astmatische constitutie deze reacties optreden en dat hun eosinophilie een meer algemeen symptoom is.

De tuberculose veroorzaakt in de *longvolumina* hoofdzakelijk kwantitatieve stoornissen (TAMMELING 1958), die bij uitgebreide vormen blijken uit een daling van de totale capaciteit. Gevallen met duidelijke schrompeling en lokaal emphyseem hebben, bij afwezigheid van een astmatische anamnese, gemiddeld een normaal residuaal volume en een slechts weinig verlaagde secundecapaciteit (TAMMELING). KREUKNIET, SCHERRER (1956) en VAN ERPECUM (1956) stelden eveneens vast, dat tuberculose, ook in ernstige vorm, de secundecapaciteit niet of weinig aantast. Het hangt van de ernst van beide aandoeningen af, in welke mate de grootte der longvolumina zal veranderen, als astma en tuberculose tegelijk aanwezig zijn. De vooral bij het emphyseem behorende vergroting van de totale capaciteit zal door een uitgebreide tuberculose verdwijnen of zelfs in een verkleining overgaan. Ook de vitale capaciteit zal vaak verkleind zijn. Aan het verhoogde residu en de gedaalde secundecapaciteit der astmatici zal de tuberculose als regel betrekkelijk weinig veranderen.

Een analyse van onze gehele serie patiënten op de aanwezigheid van factoren der astmatische constitutie valt buiten het bestek van dit onderzoek. Toch lijkt het van belang om na te gaan of volgens de beschikbare gegevens bij ons de astmatici een belangrijk deel van de gerecidiveerde patiënten uitmaken. KREUKNIET concludeert tot een verhoogde recidiefneiging op grond van anamnestiche gegevens, maar vermeldt er bij, dat de afstand tussen de afzonderlijke ziekteperioden bij zijn astmatici niet korter was dan bij de overigen. VAN ERPECUM en VAN GEUNS wijzen zowel op de lange tuberculose-anamnese der bronchitislijders als op hun frequente tuberculoserecidieven tijdens het sanatoriumverblijf.

De ziekteverslagen van de patiënten van dit onderzoek vermelden maar een deel van de benodigde gegevens. In tabel LXI zijn hieruit van alle recidiefgevallen de symptomen genoteerd, die van belang kunnen zijn voor het vaststellen van een astmatische

constitutie. Van de uitkomsten der longfunctieproeven zijn weergegeven de secondecapaciteit in procenten van de vitale capaciteit ($SC\%VC$) en het residuaalvolume in procenten van de totale capaciteit ($RV\%TC$). Als er meermalen longfunctieonderzoek heeft plaatsgehad, zijn als regel de laatste resultaten weergegeven. Hiervan is afgeweken als een voorgaand onderzoek over de hele linie tekenen gaf van grotere bronchospasmus (lagere SC en MAMV*, hogere RV en FRC**). Bij deze patiënten zijn namelijk de uitkomsten weergegeven van een onderzoek waarin de uitademingsstoornissen het duidelijkst aan de dag treden. Naast de gevonden longfunctiewaarden zijn de normaalwaarden geplaatst, die met de leeftijd variëren (TAMMELING, nog te publiceren). De reactie op medicamenten is meestal uitgevoerd met adrenaline of thiazinamidum, en is alleen positief genoemd als de VC met minstens 10% toenam.

De nummers zijn dezelfde als in tabel XL. De patiënten zijn gerangschikt in een drietal groepen, waarin van I tot III het aantal per patiënt gevonden factoren van de astmatische constitutie geleidelijk afneemt.

Op grond van de gegevens van tabel LXI moeten waarschijnlijk alle 12 patiënten van groep I ingedeeld worden bij de *astmatische constitutie*. De voornaamste argumenten daarvoor zijn de eigen anamneses, de veel te lage secondecapaciteiten en de positieve reacties op adrenaline en thiazinamidum. Als ondersteunende argumenten kunnen gelden bepaalde familieanamneses, sommige hoge residuaalvolumes en de bronchogrammen met diffuse afwijkingen.

Alleen nr. 25 had in het sanatorium aanvalsgewijs astma, terwijl de nrs. 2, 4 en 32 wel eens benauwdheden in lichte graad hadden. Het grootste deel van deze patiënten toonde meer het beeld van chronische bronchitis en emphyseem, vaak zonder dat ze zich deze afwijking bewust waren. Bij de groep astmatische tuberculosepatiënten van KREUKNIET kwamen typische aanvallen ook slechts in 11% voor.

De verdeling van de overige patiënten over de groepen II en III is vrij willekeurig. De gegevens zijn te schaars om de patiënten van groep

* MAMV = Maximum Adem Minuut Volume

** FRC = Functionele Residuaal Capaciteit.

II astmatisch of emphysemateus te kunnen noemen, ofschoon in verschillende gevallen anamnese en longfunctie er voor pleiten. In groep III zijn de bronchogrammen van de nrs. 3 en 17 als geheel pathologisch, op de wijze zoals bij de astmatische constitutie voorkomt, maar een verdere uitspraak is niet mogelijk.

Zonder veel bezwaar zal men dus van 12 van de 33 recidiefgevallen kunnen zeggen, dat ze een astmatische constitutie hebben, dat is 36%. Als meer gegevens beschikbaar waren, zouden waarschijnlijk enkelen uit de groepen II en III aan de 12 kunnen worden toegevoegd, zodat een percentage van 50 niet onmogelijk lijkt.

Het is duidelijk, dat 36% astmatici onder onze recidiefpatiënten een hoog percentage is. Enkele gegevens over het voorkomen van de astmatische constitutie onder de patiënten van Beatrixoord zijn wel bekend. Zo vond SLUITER bij een oriënterend onderzoek van in 1953 aanwezige patiënten een frequentie van 11,1% en ISRAËLS op dezelfde manier in 1955 8,9% (ORE 1957). In genoemde jaren verbleef een deel van de patiënten van deze studie in het sanatorium. LAROS (1956) vermeldt het voorkomen van astma en astmatische bronchitis bij 23% van de met pneumonectomie behandelde patiënten, dus bij ernstige vormen van tuberculose. Vermoedelijk ligt het percentage voor de patiënten van ons onderzoek ergens tussen dat van ISRAËLS en dat van LAROS, omdat een aantal lichte vormen uit de jaren 1952—1956, namelijk de niet-caverneuze processen met negatief sputum, niet in het onderzoek zijn opgenomen. Het is dus wel waarschijnlijk, dat in de onderzochte serie het recidiefpercentage bij patiënten met astmatische constitutie hoger was dan onder de overigen.

Er is nog een andere wijze om dit probleem te benaderen, die evenmin exact is, maar die toch een indruk geeft. De *secondecapaciteit* (SC) is sterk afhankelijk van de weerstand in de luchtwegen, dus van de wijidte in het gehele bronchiaalsysteem. Kwalitatieve stoornissen van de longfunctie uiteten zich onmiddellijk in verkleining van $SC\%TC^*$ en $SC\%VC$. Wanneer op jongere leeftijd een dergelijke stoornis

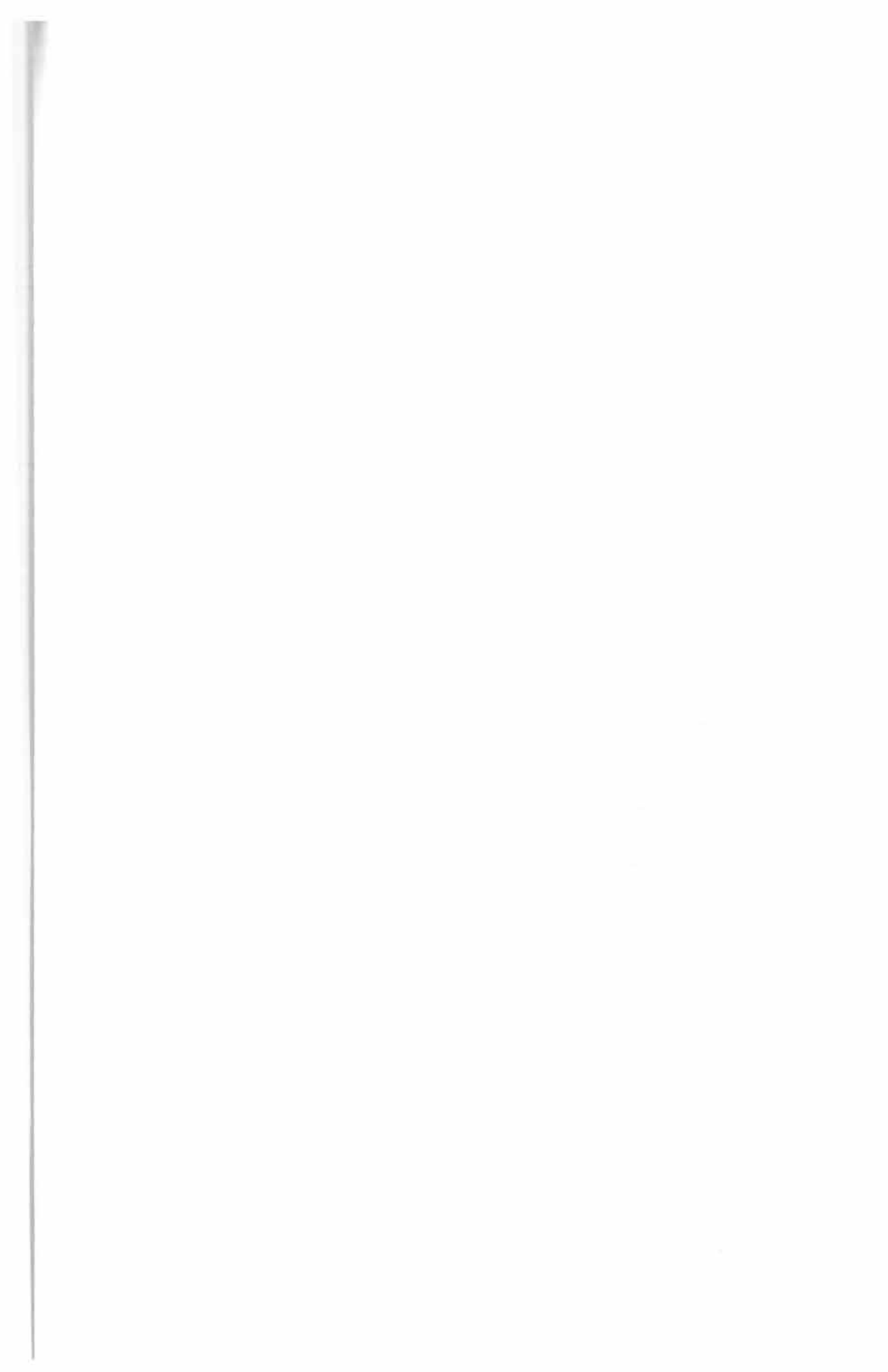
* TC = Totale Capaciteit.

Nummer der patiënten	Klachten over kortademigheid, benauwdheden, hoesten enz. van de patiënt zelf	Leeftijd geslacht (m/v)	Longfunctiegegeven			
			SC % VC		RV % TC	
			Gemeten waarde	Normaal- waarde	Gemeten waarde	Norma waard
Groep I						
2	Astma, altijd hoesten	55, v	34	64	55	30
4	Soms „piepende borst”	39, m	38	70	28	25
7	Kortademig bij inspanning	48, m	47	67	40	27
9	Hoesten, kortademig bij inspanning	34, m	36	72	40	24
13		29, v	44	74	27	23
14		23, m	55	77	29	22
15		25, m	44	76	29	23
16	Kortademigheid	31, m	42	74	40	23
25	Astma, altijd hoesten	27, v	35	75	43	23
30		72, m	39	57	40	40
32	Als kind bronchitis. Kortademig bij mist en inspanning	41, v	30	70	50	25
33		22, m	43	77	30	22
Groep II						
18		21, v	56	78	24	22
22		44, m	56	68	28	26
28		28, v	58	73	30	23
24		52, m	51	65	37	29
5	Altijd gehoest. Soms piepen. Veel verkouden	25, m	67	76	22	22
12		11, m	70	82	27	21
26	Van jongs af bronchitis, later verbeterd	21, m	79	78	15	22
8	Als kind dauwworm en bronchitis	37, m	73	71	23	24
Groep III						
1		18, m	77	79	19	22
3		24, m	64	76	19	22
6		58, m	53	63	32	32
10		33, m	72	73	22	23
11		23, m	81	77	30	22
17		35, v	66	72	25	24
19		25, m	82	76	32	23
21		55, v	56	64	36	31
23		31, v	63	74	30	23
27	Frequent en langdurig verkouden	25, v	73	76	25	23
29		18, m	80	79	19	22
31		29, m	75	74	24	23
20		31, m				

TABEL LXI. OVERZICHT VAN DE SYMPTOMEN, DIE Zouden KUNNEN VOORTKOMEN UIT EEN ASTMATISCHE CONST



Uitgebreidheid der tuberculeuze afwijkingen aan het begin van de kuur	Astma en aanverwante aandoeningen in de familie	Afwijkende bronchogrammen Bacteriën in het gewassen sputum met uitzondering van tuberkelbacteriën. Verdere bijzonderheden
uitgebreid	Vader astma	
beperkt		Lichte verwijdingen en „branches cassées”
matig uitgebreid		Diffuse ectasieën beiderzijds
uitgebreid	Broer en zuster astma	
	Broer dauwworm	
uitgebreid		
beperkt		
matig uitgebreid		Alle takken spastisch vernauwd
uitgebreid		Soms pneumococcen in het sputum
matig uitgebreid		Soms haemophilus influenzae in het sputum
beperkt		
uitgebreid	Tante en grootmoeder astmatisch	Haemophilus influenzae in het sputum
uitgebreid		
uitgebreid		
uitgebreid	Moeder astma	
matig uitgebreid		
beperkt		
uitgebreid		
beperkt	Vader bronchitis, 2 ooms kortademig. Broertje dauwworm	Functie bij recidief veel beter
beperkt		
matig uitgebreid		
matig uitgebreid		
matig uitgebreid		Lichte afwijkingen in alle takken
matig uitgebreid		
matig uitgebreid		
beperkt		Diffuse bronchusafwijkingen
matig uitgebreid		MAMV 104 liter
matig uitgebreid		Vrij veel takken licht ectatisch
matig uitgebreid		VC 3400 cc, MAMV 60 liter
beperkt		
beperkt		
beperkt		
uitgebreid		



aanwezig is, zijn meestal bronchospasmus en bronchopathie de oorzaak (TAMMELING 1958). Een geringe tot matige kwalitatieve verandering kan op oudere leeftijd niet als pathologisch worden beschouwd, ook al vanwege de grotere spreiding der normaalwaarden. Deze schrijver vermeldt verder, dat hij herhaaldelijk bij dubbelzijdige diffuse longprocessen slechts kwantitatieve functiestoornissen vond, dus met normale onderlinge verhouding der volumina. VAN ERPECUM (1956) meent, dat tuberculeuze longafwijkingen, ook in uitgebreide vorm, geen belangrijke daling in de uitademingssnelheid geven, omdat tuberculose geen diffuse bronchiolostenose geeft. KREUKNIET vermeldt, dat de SC%VC bij grotere uitgebreidheid van de tuberculose wel daalt, maar zelden lager dan 60, tenzij er een diffuse partiële bronchusobstructie bestaat of een stenose van één der hoofdbronchi; deze laatste is een tamelijk zeldzame aandoening.

De grootte van SC %VC wordt dus door de tuberculose niet vaak en niet sterk beïnvloed. Diffuus voorkomende spasmus, wandoedeem en secretophoping in de bronchi veroorzaken bij de astmatische bronchitis en het typische astma belangrijke expiratiestoornissen, tot uiting komend in een daling van SC%VC. De patiënt met het klasieke astma kan buiten de aanvallen geheel symptoomloos zijn, maar gewoonlijk zijn er wel lichte ventilatiestoornissen (ORIE 1957). Wanneer er emphyseem ontstaan is, wordt de expiratie nog slechter door elasticiteitsverlies van de long, optreden van het smoorklepmechanisme en toename van de viscositeit van het longparenchym (SLUITER 1955). Voor de SC%VC zal men dus bij astma, de astmatische bronchitis en het emphyseem gewoonlijk te lage en dikwijls aanzienlijk te lage waarden vinden. Deze waarden zal men daarbij moeten vergelijken met de normaalwaarden, die van de leeftijd afhankelijk zijn en waarvoor TAMMELING (nog te publiceren) de volgende standaard geeft:

Leeftijd	SC%VC
10	82
20	78
30	74
40	70
50	66
60	62
70	58

	Gemeten SC%VC minus normaal SC%VC													
	—25 of meer		—24 tot —15		—14 tot —5		—4 tot +5		+6 en meer		onbekend		totaal	
Aantal maanden voorafgaande chemotherapie	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.	Aant. pat.	Rec.
Tot 7½	5	4	4	0	21	4	18	4	5	0	2	1	55	13
8—12	10	3	10	1	22	1	32	0	5	1	6	0	85	6
meer dan 12	6	0	7	3	15	2	25	0	2	0	3	0	58	5
Totaal	21	7 = 33 %	21	4 = 19 %	58	7 = 12 %	75	4 = 5 %	12	1 = 8 %	11	1 = 9 %	198	24 = 12 %

TABEL LXII. HET VERBAND TUSSEN DE WAARDE VAN SC%VC EN HET OPTREDEN VAN RECIDIEF BIJ DE NIET GEOPEREERDE PATIËNTEN, DE VERSCHILLEN IN BEHANDELINGSDUUR IN AANMERKING GENOMEN

Tabel LXII geeft de betrekking tussen het recidiveren en de SC%VC van de patiënten. Niet naar de gemeten SC%VC zijn de patiënten gerangschikt, maar naar de gemeten waarde verminderd met de normaalwaarde. Uit de verschillende longfunctiebepalingen is als regel de laatste waarde van SC%VC gekozen, maar bij aanzienlijke algemene variaties in het spirogram, wijzend op spontane wisselingen in de algemene bronchuswijdte, is evenals in tabel LXI de laagste gemeten waarde genomen. Wegens zijn betekenis voor het recidief is ook de duur van de voorafgaande chemotherapeutische behandeling in de tabel verwerkt. Om overeenkomstige redenen zijn de gevallen, waarbij een operatie is toegepast, niet in de tabel opgenomen.

De cijfers van deze tabel maken het waarschijnlijk, dat de verkleining der secundecapaciteit of de bij haar behorende stoornissen betekenis hebben voor het recidief. Belangrijk is, dat de verschillen in behandelingsduur niet deze verhoudingen hebben veroorzaakt, zoals de samenvattende tabel LXIII illustreert.

Behandelingsduur in maanden	Gemeten SC%VC minus normaalwaarde					
	Verschil groter of gelijk aan -15			Verschil -14 of kleiner of positief		
	Aant. pat.	Rec.	%	Aant. pat.	Rec.	%
Tot 7½	9	4	44 %	44	8	18 %
8—12	20	4	20 %	59	2	3 %
Meer dan 12	13	3	23 %	42	2	5 %

TABEL LXIII. SAMENVATTING VAN TABEL LXII ONDER WEGGLATING VAN DE GROEP „ONBEKENDE SC%VC”

Stelt men in deze tabel de grens niet bij -15 maar bij -5, dan veranderen de verhoudingen in wezen niet. De recidiefpercentages voor slechte functies zijn dan (van boven naar beneden) 27, 12 en 18 en voor goede functies 17, 3 en 0. De sterk verkleinde secundecapaciteit gaat dus in de onderzochte groep patiënten, ook zelfs bij lange behandelingsduur, gepaard met een relatief hoge recidieffrequentie. Het is uit ons onderzoek natuurlijk niet op te maken, waardoor dit veroorzaakt wordt: door mechanische factoren van een bemoeilijkte

ademhaling en de hoest, door endocriene factoren van de astmatische constitutie (ORIE 1957), door bacteriële en virusinfecties, of door nog andere factoren. Deze laatste zouden dan meer direct kunnen samenhangen met de aanwezige resten van het tuberculeuze proces, die hier dikwijls uitgebreid waren.

Naar aanleiding van de tabellen LII en LV werd vastgesteld, dat de recidieffrequentie ook met de aanvankelijke uitgebreidheid der afwijkingen en de totale duur der vroegere ziekteperioden in verband stond. Verschillende onderzoekers (KREUKNIET, VAN ERPECUM en VAN GEUNS) hebben er op gewezen, dat uitgebreide tuberculeuze afwijkingen en een lange ziekteduur bij de astmatici, dus bij de groep met lage SC vaak voorkomen. Het zou dus kunnen zijn, dat de patiënten met lage SC uit tabel LXII grotendeels dezelfde zijn als de patiënten met uitgebreide en oude afwijkingen in tabel LVI. In laatstgenoemde tabel werden tegenover elkaar gesteld 2 groepen van respectievelijk 92 en 106 niet geopereerde patiënten. De 92 (V.K.) waren de uitgebreide gevallen en verder de matig uitgebreide, die in totaal meer dan 3 jaar hadden gekuurd of op de röntgenfoto duidelijke tekenen hadden van een belangrijk oud proces, de 106 (G.K.) waren de overige. Tabel LXIV geeft de SC van deze beide groepen weer, op dezelfde wijze als in de voorgaande tabellen.

Uit de cijfers van tabel LXIV blijkt wel, dat de groep V.K. meer vertegenwoordigd is bij lage waarden van SC dan de groep G.K., maar de correlatie is niet groot. Gezien de wijze, waarop de groepen werden gevormd, en het aantal factoren, waarmee bij de indeling rekening gehouden werd, wil dit niet uitsluiten, dat er toch een vrij belangrijke betrekking kan bestaan tussen de aard van het tuberculeuze proces en de aanwezigheid van symptomen van de astmatische constitutie.

Bij de bestudering van *factoren, die het recidief hebben begunstigd*, bleek de duur van de chemotherapeutische behandeling van belang, in zoverre, dat na korte behandeling het aantal recidieven groter was. Daarnaast bleken ook bij een grote aanvankelijke uitgebreidheid van het tuberculeuze proces en bij een lange totale duur van vroegere

		Gemeten SC%VC minus normaalwaarde						
		totaal aant. pat.	—25 of meer	—24 tot —15	—14 tot —5	—4 tot +5	+6 en meer	onbekend
Groep V.K.	92 = 100 %	17 = 18 %	12 = 13 %	27 = 29 %	30 = 33 %	1 = 1 %	5 = 5 %	
Groep G.K.	106 = 100 %	4 = 4 %	9 = 8 %	31 = 29 %	45 = 42 %	11 = 10 %	6 = 6 %	

TABEL LXIV. DE SC-WAARDEN IN DE GROEPEN V.K. EN G.K.

ziekteperioden vaker recidieven voor te komen. Bovendien werd duidelijk, dat een verlaagde secondecapaciteit der ademhaling en waarschijnlijk de astmatische constitutie gepaard gingen met een verhoogde neiging tot recidief. Deze uit de uitgebreidheid en lange bestaansduur blijkende eigenaardigheid van het tuberculeuze proces enerzijds en de aanwezigheid van symptomen van de astmatische constitutie anderzijds kwamen echter dikwijls gezamenlijk voor in de periode waarin wij de patiënten konden waarnemen. Het was ons daarom niet mogelijk uit te maken, of de verhoogde recidiefneiging berustte op de aard van het tuberculeuze proces of op een aanwezige astmatische constitutie.

Appendix

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN.

- Sm = streptomycine en dihydrostreptomycine.
PAS = para-amino-salicylzuur.
INH = isonicotinezuurhydrazide.
Kuur A, B, C, D = de vorm van chemotherapie gegeven aan de patiëntengroepen A, B, C en D (blz. 7).
H.O. = haard met opheldering (blz. 26).
St = stervormig litteken.
Kh = klein haardvormig litteken.
Vo = groot haardvormig litteken, volgelopen caverne.
Od = onduidelijk litteken.
Sp = litteken met smalle spleet of kleine opheldering.
Bu = bulla.
Sc = sclereuze cyste.
GC = niet-dikwandige caverne, waarvan de holte een grootste afmeting heeft van minstens 4,2 cm.
MC = idem, met een grootste afmeting van 2,2 tot 4 cm.
KC = idem, met een grootste afmeting van 2 cm of minder.
DC = dikwandige caverne.
S.C.V. = het sputum sinds minstens 3 maanden negatief, de caverne(s) verdwenen (blz. 137).
V.K. = groep met veel recidiefkansen (blz. 186).
G.K. = groep met geringe recidiefkansen.

STATISTISCHE BEREKENINGEN.*

Wanneer in dit onderzoek gemiddelden van 2 groepen zijn vergeleken, is het verschil tussen de beide percentages significant genoemd, als het gelijk aan of groter was dan 2 maal de standaarddeviatie van het verschil (P gelijk aan of kleiner dan 0,05).

Bij de vergelijking van meer dan 2 groepen is gebruik gemaakt van de χ^2 -test; ook hierbij is van significantie gesproken, als P een waarde bleek te hebben van 0,05 of kleiner.

* Bok, S. T. (1948) De gedachtengang van de statistica. Leiden.

Bradford Hill, A. (1955) Principles of medical statistics. Londen.

Samenvatting

Deze studie over resultaten van de chemotherapie bij longtuberculose handelt in hoofdzaak over de volgende onderwerpen:

1. de frequentie en snelheid waarmee onder invloed van verschillende vormen van chemotherapie sputumconversie en genezing of inactivering van de afwijkingen werd bereikt;
2. de tevoren aanwezige factoren die veelvuldig werden aangetroffen bij niet-genezende processen en de verschijnselen die het falen van de therapie aankondigden;
3. de stabiliteit van de bereikte genezing;
4. de waarde van bepaalde röntgenologische en bacteriologische verschijnselen als kenmerk van genezing of inactiviteit.

Blijkens de algemene gegevens, die in *hoofdstuk I* zijn vermeld, is dit bestudeerd bij de patiënten, bij wie tussen 1 maart 1952 en 1 juli 1956 in het sanatorium Beatrixoord wegens een niet-primaire longtuberculose een behandeling werd ingesteld met alleen isonicotinezuurhydrazide (INH) of INH in combinatie met hetzij streptomycine (Sm) hetzij para-amino-salicylzuur (PAS). Deze 421 patiënten zijn verdeeld in 4 groepen al naar de wijze waarop hun chemotherapeutische behandeling is aangevangen, namelijk

- | | |
|--------------------------|------------------------------|
| A. alleen INH | } onderbroken behandeling. |
| B. INH + PAS of INH + Sm | |
| C. INH + PAS of INH + Sm | } ononderbroken behandeling. |
| D. INH + Sm + PAS | |

De behandeling met 2 medicamenten werd steeds als wisseltherapie gegeven, waarbij de combinatie van medicamenten om de 3 maanden werd veranderd. Alle patiënten werden bovendien behandeld met strenge bedrust, die gewoonlijk 8 tot 12 maanden duurde. De gegeven vorm van chemotherapie werd in de individuele gevallen niet door het toeval bepaald. De indicaties voor de verschillende therapievormen zijn in de periode van het onderzoek geleidelijk gewijzigd. Hierdoor is de samenstelling van de 4 groepen patiënten ongelijk geworden, hetgeen door enkele tabellen is verduidelijkt.

Bij ongeveer de helft van de patiënten is naderhand nog operatieve

therapie toegepast. Van het moment van de ingreep af zijn deze patiënten van het onderzoek uitgesloten. Wel zijn ze in het naonderzoek betrokken.

Er wordt in dit hoofdstuk verder een overzicht gegeven van enkele ongunstige reacties, die aan het gebruik van de medicamenten konden worden toegeschreven.

Hoofdstuk II geeft een overzicht van de veranderingen die tijdens deze behandelingen in het röntgenbeeld optraden. Hoewel de haardvormige afwijkingen dikwijls duidelijk op de therapie reageerden, is er om verschillende redenen van afgezien hun veranderingen als graadmeter voor de genezing te gebruiken. De „haarden met opheldering” zijn beschreven als aparte groep wegens hun matige reactie op de therapie en hun neiging tot recidiveren.

Met betrekking tot de cavernes wordt eerst een aan de literatuur ontleend overzicht gegeven van de veranderingen die het toepassen van de chemotherapie bracht in de wijze van hun genezing. Het leek ons noodzakelijk om thans röntgenologisch 6 verschillende genezingsvormen te onderscheiden.

De cavernegenezing is eerst per patiënt beoordeeld. Hierbij bleek de snelheid, waarmee de cavernes bij een patiënt verdwenen, onder invloed te staan van hun aantal en grootte, hetgeen ook reeds uit de literatuur bekend was. Bij ononderbroken behandeling met 2 of 3 medicamenten bleek echter de uiteindelijke kans op genezing van alle cavernes bij gevallen met veel of grote cavernes ongeveer gelijk te zijn aan die van de minder ernstige gevallen — dit in tegenstelling tot bepaalde gegevens uit de literatuur. Gewezen is op de mogelijkheid dat de wisseltherapie en de strenge bedrust oorzaak zijn van dit goede eindresultaat.

Een aantal factoren, die voor het begin van de chemotherapeutische behandeling aanwezig waren, bleken van weinig betekenis voor de kans op cavernegenezing, namelijk de ouderdom van de caverne zelf en van het omgevende ontstekingsweefsel, een gebleken neiging tot recidiveren en de duur van eventueel voorafgaande chemotherapie. Enkele bacteriologische verschijnselen tijdens de therapie leverden daarentegen duidelijke aanwijzingen voor het te verwachten resultaat,

waarbij de verdwijning van de bacteriën uit het sputum een gunstig en het ontstaan van resistentie een ongunstig voorteken was.

Wanneer de cavernes afzonderlijk beoordeeld werden, bleek dat bij de oorspronkelijk dikwandige cavernes minder vaak genezing werd bereikt dan bij de meer dunwandige. Bij toepassing van gecombineerde therapie kwamen minstens 90 % van deze laatste tot verdwijning. „Open genezing” ontstond onder deze behandeling bij 29 % van de grootste cavernes. Berekend over alle cavernes kwam „open genezing” voor in 8 %. Een gedeelte hiervan ging echter nog in het sanatorium in een andere genezingsvorm over.

In *hoofdstuk III* zijn beschreven de veranderingen in de uitscheiding van tuberkelbacteriën bij toepassing van chemotherapie. Eerst worden de resultaten vermeld van een dagelijks sputumonderzoek, dat volgens verschillende methoden bij 4 patiënten in de eerste maanden van de behandeling is uitgevoerd. Daarbij bleek na een periode van tamelijk sterk variërende bacteriënuitscheiding een toestand van constante of vrijwel constante negativiteit te ontstaan. Evenals anderen namen ook wij herhaaldelijk waar, dat onder de chemotherapie de in het sputum aanwezige bacteriën onkweekbaar werden; in prognostisch opzicht was dit dikwijls gunstig. Tengevolge van dit verschijnsel kwamen bij ± 25 % van onze patiënten nog gedurende één of meer maanden bacteriën in het microscopische preparaat voor terwijl er volgens de resultaten van de kweekproef reeds sputumconversie was opgetreden.

Opnieuw positief worden na een periode van negativiteit was tijdens de chemotherapie van weinig betekenis. Wanneer echter dit verschijnsel optrad na vroegtijdig staken van de therapie, ging het dikwijls samen met röntgenologische symptomen van reactivering van het proces.

De verandering in het aantal en de kweekbaarheid van de bacteriën in het sputum gaf een duidelijke aanwijzing omtrent de kans op caverneverdwijning. Het onderzoek hiernaar is eenvoudig, geeft snel uitslag en is bij veel patiënten uit te voeren.

De snelheid van sputumconversie bleek, zoals ook uit de literatuur bekend is, af te hangen van het aantal en de grootte der cavernes.

Met behandeling met INH alleen of een onderbroken behandeling met 2 medicamenten werd tenslotte een lager conversiepercentage bereikt dan met een ononderbroken gecombineerde behandeling. Of bij deze laatste 2 of 3 medicamenten werden toegediend maakte in dit opzicht geen verschil. De betreffende groepen waren echter niet geheel vergelijkbaar.

In *hoofdstuk IV* zijn eerst de moeilijkheden uiteengezet, die verbonden zijn aan de definiëring van het begrip resistentie. In overeenstemming met de thans meest gangbare opvatting is iedere gevoeligheidsvermindering van de bacteriën belangrijk geacht en als resistentie aangeduid. Het hoofdstuk houdt zich verder hoofdzakelijk bezig met de resistentie tegen INH. Na een bespreking van de methode (indirecte methode; op ei-agar-bodem volgens BEEUWKES; met gestandaardiseerde entdosis) zijn de uitkomsten gegeven van de gevoeligheidsbepalingen bij 234 patiënten die nooit tevoren INH gebruikt hadden. De grenzen van normale gevoeligheid bleken goed te bepalen. Slechts bij 2 patiënten werd met zekerheid een primair verminderde gevoeligheid aangetoond. Het leverde meer moeilijkheden op om in gevallen met verminderde gevoeligheid de graad van resistentie vast te stellen. De oorzaken van de variaties in de uitkomsten worden besproken, benevens de wijze om deze variaties zoveel mogelijk te beperken. Er is een overzicht gegeven van 321 bepalingen bij 25 patiënten, bij wie de bacteriële gevoeligheid voor INH lange tijd om dezelfde waarde schommelde. Er bleek daarbij in de uitkomsten toch een redelijke mate van stabiliteit te bestaan.

De beoordeling van de frequentie waarin verminderde gevoeligheid ontstond, werd sterk bemoeilijkt, doordat een groot aantal patiënten reeds na weinig maanden geen bacteriën meer uitscheidde. Onderzoekingen aan resectiepreparaten en bij gevallen van recidief bewezen wel, dat het negatief worden tijdens de chemotherapie niet inhoudt, dat de normale gevoeligheid voor de medicamenten behouden is gebleven. Onze waarnemingen bevestigden de elders opgedane ervaring dat combinatietherapie het ontstaan van resistentie verhindert, althans vertraagt. De combinatie van 3 medicamenten gaf in dit opzicht duidelijk gunstiger resultaten dan de combinatie van

2, ook als men in aanmerking neemt, dat bij deze laatste behandeling het resistent worden in een aantal gevallen is bevorderd door een intermitterende toediening van Sm. De hoogte van INH-resistentie die tenslotte bereikt werd, liep tussen de verschillende patiënten belangrijk uiteen. Verminderde gevoeligheid voor Sm of PAS ontstond bij de door ons toegepaste behandeling nooit eerder dan voor INH.

Met behulp van literatuurgegevens is toegelicht, dat het onzeker is, welke plaats het resistent worden der bacteriën inneemt in het ziektebeloop van de patiënt, namelijk of het oorzaak dan wel gevolg is van een onvoldoende neiging tot genezing. Wel bleken er bij het eigen onderzoek bepaalde verschijnselen voor te komen, die als bewijs kunnen gelden voor de rechtstreeks schadelijke invloed van de gevoeligheidsvermindering. Gelijktijdig met het optreden van resistentie ontstonden namelijk bij een aantal patiënten ongunstige reacties op bacteriologisch en röntgenologisch gebied.

De virulentievermindering der bacteriën, die bij INH-resistentie kan voorkomen, moet in bepaalde opzichten als een gunstige factor beschouwd worden. Met literatuurgegevens en waarnemingen uit het eigen onderzoek werd echter toegelicht, dat het ziekteproces ook bij sterk gedaalde virulentie ongunstig kan verlopen, en dat bovendien de bijbehorende resistentie de kans op genezing vermindert.

Uit het geheel werd geconcludeerd, dat het gewenst is resistentie zoveel mogelijk te voorkomen; hiervoor lijkt combinatietherapie de aangewezen methode. De beste resultaten werden in dit opzicht in ons onderzoek behaald door gelijktijdige behandeling met 3 medicamenten.

Als recidief in het sanatorium (*hoofdstuk V*) is beschouwd elke ongunstige verandering op röntgenologisch of bacteriologisch gebied, die optrad nadat de cavernes waren verdwenen en het sputum reeds minstens 3 maanden negatief was. In totaal werden 56 van dergelijke gevallen gezien. Deze recidieven waren meestal weinig ernstig, vooral wanneer een gecombineerde behandeling van niet te korte duur had plaats gehad. Zeer vaak betrof het een reactivering van een bestaande afwijking. Van de cavernes recidiveerden in het sanatorium het meest

die, welke genezen waren als litteken met opheldering, volgelopen caverne en „open genezen” caverne. Meer dan de helft der recidieven werden in de maanden maart tot en met juli vastgesteld. Daar tijdens en kort na het einde van de chemotherapie zelden nieuwe tuberculeuze haarden ontstonden, werd overwogen, dat het verschijnen van nieuwe afwijkingen op de röntgenfoto aanleiding moet zijn tot een uitgebreid onderzoek.

Het resultaat van de verdere behandeling was bij de gerecidiveerde gevallen in het algemeen goed.

Voor de beoordeling van het eindresultaat van de conservatieve behandeling zijn de niet- en de wel-geopereerde patiënten samengevoegd. Wanneer voor de operatie de cavernes verdwenen waren en het sputum minstens 3 maanden achtereen negatief was, is de conservatieve behandeling als geslaagd beschouwd. Met niet-onderbroken gecombineerde therapie bereikte minstens 85 % van de patiënten dit resultaat. Het bereiken van dit resultaat werd niet duidelijk beïnvloed door de aanvankelijk bestaande uitgebreidheid der afwijkingen, noch door het feit of de patiënt tevoren lange of korte tijd voor longtuberculose had gekuurd. Het aantal en de grootte der cavernes bleken bij bepaalde vormen van therapie wel invloed uit te oefenen op het bereiken van de genezing, namelijk bij behandeling met alleen INH of een onderbroken behandeling met 2 medicamenten, niet echter bij een ononderbroken behandeling met 2 of 3 medicamenten. Het ontstaan van resistentie ging als regel samen met minder gunstige behandelingsresultaten.

In *hoofdstuk VI* zijn de uitkomsten beschreven van een naonderzoek, waarvoor de gegevens werden ontleend aan de onderzoeken, die de consultatiebureaus bij bijna al onze oud-patiënten geregeld konden verrichten. Het naonderzoek strekte zich uit over 394 patiënten, die 1½ tot 6 jaar tevoren uit het sanatorium waren vertrokken. De gemiddelde observatietijd was 4 jaar. De helft der patiënten had naast de chemotherapeutische behandeling één of andere vorm van collaps- of resectietherapie ondergaan.

Wanneer elke haardvergroting en elke vondst van tuberkelbacteriën werd meegeteld, was in deze jaren bij 33 patiënten één of andere

vorm van recidief ontstaan. Bij 22 van deze gevallen oordeelde de controlerende arts het nodig dat de patiënt opnieuw een rustkuur onderging. Er waren slechts 10 gevallen waarbij zowel veranderingen in het röntgenbeeld als positief sputum werden vastgesteld. Het ontstaan van nieuwe haarden was zeldzaam, bijna steeds reactiveerde een oude afwijking.

Het resultaat van de recidiefbehandeling was zeer goed. Van 14 in het sanatorium herbehandelde patiënten werd bij 12 met alleen bedrust en chemotherapie het sputum weer negatief en verdween een eventueel aanwezige caverne. De activiteit van deze processen was trouwens bijna steeds beperkt tot één haard of één litteken. Het goedaardige karakter van deze recidieven kon in verband worden gebracht met de duur van de voorafgaande chemotherapeutische behandeling. Er waren geen bewijzen aanwezig dat INH-resistentie der bacteriën en de daarbij voorkomende verminderde virulentie de oorzaak waren van de betrekkelijk geringe activiteit van het recidief. Betreffende de resistentie werden wel onverwachte vondsten gedaan. Van de patiënten bij wie in de vroegere kuur nooit een resistentie was vastgesteld, bleken de bacteriën nu in 5 van de 8 gevallen een verminderde gevoeligheid voor INH te bezitten.

Bij de geopereerde patiënten kwam een duidelijk geringer aantal tuberculose-recidieven voor dan onder de niet-geopereerde. Wanneer bij deze laatste de behandeling bestaan had uit een langdurige toediening van twee of drie medicamenten, waren de recidieven echter licht van aard en tot nu toe niet talrijk. Daar er na een dergelijke behandeling nog maar in een klein aantal gevallen een dwingende reden tot operatie bestaat, wegen de risico's van de operatie zwaar ten opzichte van deze recidiefkansen.

In het tijdperk na het vertrek uit het sanatorium bleek niet één van de soorten der cavernelittekens in het bijzonder tot recidiveren geneigd. Onder de gevallen van „open cavernegenezing” kwamen tot nu toe geen recidieven voor.

De processen die aan het begin van de voorafgaande sanatorium-opname uitgebreid of multicaverneus waren, bleken sterker tot terugval geneigd dan de overige. De duur der chemotherapie had een duidelijke invloed op de frequentie en de ernst van het recidief. Tot

nu toe kwamen er onder de patiënten die minstens 12 maanden therapie hadden ontvangen, geen recidiefgevallen voor met veranderingen in het röntgenbeeld en tegelijk positief sputum. Zij die in voorgaande jaren al langdurig voor tuberculose hadden gekuurd, bleken ook nu een hogere recidieffrequentie te hebben dan de overigen. Bij patiënten met een lange voorafgaande ziekteduur en tevens een grote uitgebreidheid van het proces kwamen na een korte chemotherapeutische behandeling bijzonder veel recidieven voor.

Daarnaast maakten enkele oriënterende onderzoeken het waarschijnlijk, dat zich onder de recidiefgevallen een naar verhouding groot aantal patiënten met een astmatische constitutie bevond. Voor zover was op te maken uit de anamnese der patiënten en uit hun longfunctiegegevens bedroeg dit aantal minstens 36 %, terwijl het totale aantal astmatici onder de patiënten van dit onderzoek volgens schatting tussen 10 en 20 % moest liggen. Ook bleek de recidieffrequentie samen te gaan met de mate waarin de secundecapaciteit van de ademhaling was verkleind. Of echter de aanwezigheid van dit symptoom van de astmatische constitutie dan wel de in deze gevallen vaak bestaande uitgebreide resten van het tuberculeuze proces de oorzaak van het recidief waren, konden we niet uitmaken.

Summary

This study on the results of chemotherapy in pulmonary tuberculosis deals mainly with the following subjects:

1. the frequency and rapidity with which, under the influence of various forms of chemotherapy, sputum conversion and healing or inactivation of the lesions was obtained,
2. the factors previously present, which were frequently found in non-healing processes, and the signs that predicted failure of treatment,
3. the stability of the cure obtained,
4. the value of certain roentgenological and bacteriological symptoms as a characteristic of healing or inactivity.

According to the general data mentioned in *Chapter I*, the study was undertaken in the patients of the Beatrixoord Sanatorium in whom, between March 1st, 1952 and July 1st, 1956, treatment was instituted with only isonicotinic acid hydrazide (INH) or INH in combination with either streptomycin (Sm) or para-aminosalicylic acid (PAS), because of a non-primary pulmonary tuberculosis. These 421 patients were subdivided into four groups, according to the way in which their chemotherapeutic treatment was started, viz.:

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| A. INH alone | } intermittent treatment |
| B. INH + PAS or INH + Sm | |
| C. INH + PAS or INH + Sm | } continuous treatment |
| D. INH + Sm + PAS | |

The treatment with two drugs was always given alternatingly, the combination of drugs being changed every three months. All patients received additional treatment with strict bed rest, usually for 8–12 months. The allocation of the type of chemotherapy to the individual patient did not happen by a selection at random. The indications for the various forms of therapy have been subject to a gradual change during the period of investigation. Consequently, the composition of the four groups of patients has become different, which is illustrated in some tables.

After a period of conservative treatment, in about half of the patients

an operation was performed. These patients were excluded from the study starting from the moment of operation; they have been included in the follow-up, however.

This chapter also gives a survey of some unfavourable reactions which were attributed to the use of the drugs.

Chapter II gives a survey of the radiological changes occurring during these treatments. Although the focal lesions often showed a manifest reaction to the therapy, for various reasons we refrained from using these changes as a criterion for healing. The "foci with clarifications" have been described as a separate group because of their moderate reaction to the therapy and their tendency to relapse.

As regards the cavities, first a literature survey is given of the changes due to the use of chemotherapeutics. It seemed necessary to distinguish 6 radiological types of healed cavities.

The cavity healing was first judged per patient. The rapidity with which the cavities disappeared proved to be influenced by their number and size, as was already known from the literature. On uninterrupted treatment with two or three drugs, however, the ultimate chance of healing of all cavities in cases with many or large cavities proved about the same as that of the less serious cases – such in contrast to certain data from the literature. Attention is drawn to the possibility that the alternating therapy and the strict bed rest have led to this good result.

A number of factors present before the beginning of the chemotherapeutic treatment, proved to be of little significance for the chance of healing of the cavities, viz. the age of the cavity itself and of the surrounding inflammatory tissue, an evident tendency to relapse and the duration of preceding chemotherapy, if any. On the other hand, from some bacteriological signs during the therapy the results of the treatment could be predicted to a certain extent, the disappearance of the bacteria from the sputum being a favourable and the development of resistance an unfavourable omen.

Separate judgment of the cavities showed that healing was less often obtained in the original thick-walled cavities than in the cavities with a thinner wall. At least 90 % of the latter disappeared by com-

bined therapy. "Open healing" occurred under this form of treatment in 29 % of the largest cavities. Calculated over all cavities, "open healing" was obtained in 8 %. Part of these changed into another form of scar while the patient was still in the sanatorium.

Chapter III describes the changes in the excretion of tubercle bacteria on application of chemotherapy. First the results are mentioned of a daily sputum examination carried out in four patients by different methods in the first months of treatment. After a period of a rather fluctuating bacterial excretion the sputum became constantly or almost constantly negative. Just as other investigators, we observed repeatedly that, during chemotherapy, the bacteria present in the sputum became unculturable; this often proved favourable in prognostic respect. It is noteworthy that in about 25 % of our patients bacteria were still found in the microscopic slide for one or more months, while, according to the results of the culture, sputum "conversion" had already taken place.

Renewed positivity after a period of negative sputum was a minor factor during chemotherapy. If, however, this symptom occurred after early discontinuation of treatment, it was often combined with radiological signs of reactivation of the process.

The changes in the number and culturability of the bacteria in the sputum gave a clear indication of the chance of disappearance of the cavities. These bacteriological investigations are simple, give a rapid result and can be carried out in many patients.

As also known from the literature, the rapidity of sputum conversion depended on the number and size of the cavities. Treatment with INH alone or intermittent treatment with two drugs finally led to a lower conversion percentage than a continuous combined treatment. It did not matter whether in the latter case two or three drugs were used. The groups concerned were however not entirely comparable.

Chapter IV first deals with the difficulties involved in defining the term: resistance. Consistent with the at present most current opinion, every reduction of sensitivity of the bacteria is considered important and consequently is called resistance. The chapter further mainly

deals with the resistance towards INH. After a discussion of the method (indirect method; on egg-agar medium according to BEBUWKE; with standardized inoculum), the results are mentioned of the sensitivity determinations in 234 patients who had never used INH before. The limits of normal sensitivity could be clearly determined. Only in two patients a primary decreased sensitivity was demonstrated with certainty. It was more difficult to determine the degree of resistance in cases with decreased sensitivity. The causes of the variations in the results are discussed, as also the method to limit these variations as far as possible. A survey is given of 321 determinations in 25 patients, in whom the bacterial sensitivity for INH had fluctuated around the same value for a long time. A reasonable degree of stability was found in the results.

The evaluation of the frequency with which reduced sensitivity arose proved to be difficult because, after a few months already, a great number of patients did not excrete bacteria any longer. Studies of resection specimens and relapse cases showed that conversion of sputum during chemotherapy does not imply that the normal sensitivity for the drugs has been preserved. Our observations confirmed the experience obtained elsewhere that combined therapy prevents the development of resistance, or at any rate, delays it. The combination of three drugs yielded evidently more favourable results in this respect than the combination of two, also if it is taken into consideration that with the latter treatment in a number of our cases the development of resistance was promoted by intermittent administration of Sm. The degree of INH resistance finally reached showed considerable variations from patient to patient. With the method of treatment applied by us, a decrease of the sensitivity for Sm or PAS never developed at an earlier stage than INH resistance. Based on literature data, it is shown that it is uncertain which place the development of bacterial resistance occupies in the course of the disease, viz., whether this is a cause or a result of an insufficient tendency to healing. On the other hand, in our personal investigation certain phenomena were observed which may serve as proof of the direct harmful influence of the decrease of sensitivity: together with the development of resistance in a number of patients unfavourable

bacteriological and roentgenological reactions arose.

The decrease of bacterial virulence that may occur in INH resistance, should be considered a favourable factor in certain respects. However, with the help of literature data and the author's personal observations, it was shown that the disease may take an unfavourable course also in the case of markedly lowered virulence, and that, in addition, the concurrent resistance reduced the chance of cure.

All this led to the conclusion that it is desirable to prevent resistance as much as possible; combined treatment seems the method of choice. In our investigation the best results in this respect were obtained by simultaneous treatment with three drugs.

Chapter V. Every unfavourable roentgenological or bacteriological change that occurred in the sanatorium after the cavities had disappeared and the sputum had been negative for three months at least, has been regarded as a relapse. In total, 56 such cases were seen. These relapses were usually not of a serious nature, especially after combined treatment of not too short duration. Very often it was a reactivation of an existing lesion. The highest relapse rate in the sanatorium was found among those cavities that had healed as a scar with clarification, filled-in cavity and "open healed cavity". More than half of the relapses were recorded in the months March-July incl. As during, and shortly after the end of chemotherapy, new tuberculous foci developed only rarely, it is considered that the appearance of new lesions on the X-ray should lead to an extensive examination.

The result of the further treatment was in general good in the relapse cases.

The non-operated and the operated cases are combined into one group for the evaluation of the end result of the conservative treatment. If the cavities had disappeared before the operation and the sputum had been negative for at least three subsequent months, conservative treatment has been considered successful. With non-interrupted combined therapy at least 85 % of the patients reached this result. The attainment of this result was not manifestly influenced by the initial extent of the lesions, nor by the fact whether the patient had previously

had a course of treatment for pulmonary tuberculosis for a shorter or longer period of time. In certain forms of therapy, however, the number and size of the cavities did exert an influence on the attainment of cure, viz. in treatment with INH alone or in intermittent treatment with two drugs, but not in a continuous treatment with two or three drugs. The development of resistance usually concurred with less favourable therapeutic results.

Chapter VI describes the results of a follow-up, the data of which were obtained from investigations regularly conducted by the tuberculosis dispensaries in almost all our ex-patients. The follow-up covered 394 patients who had left the sanatorium $1\frac{1}{2}$ to 6 years before. The average observation period was four years. Half of the patients had undergone some form of collapse or resection therapy in addition to the chemotherapeutic treatment.

If each focal enlargement and each finding of tubercle bacilli was counted, some form of relapse had occurred in 33 patients during these years. In 22 of these cases a new course of bed rest was considered necessary. In only ten cases radiological changes as well as positive sputum were found. New foci developed only rarely; it was almost always a flare-up of an old lesion.

The result of treatment of the relapses was very good. In 12 of 14 patients readmitted to the sanatorium, the sputum became negative again and cavities, if present, disappeared by bed rest and chemotherapy alone. The activity of these processes was, for that matter, nearly always limited to one focus or scar. A relationship was established between the benign nature of these relapses and the duration of the preceding chemotherapeutic treatment. There were no proofs that INH resistance of the bacteria and the decreased virulence attending this, were the cause of the relatively low activity of the relapse. As regards the resistance, there were unexpected findings, however. In 5 of the 8 patients in whom never any resistance was observed during the former course of treatment, now a reduced sensitivity for INH was found.

The operated patients yielded a definitely lower number of tuberculosis relapses than the non-operated patients. If, in the latter cases, the

treatment had consisted of prolonged administration of two or three drugs, the relapses were however benign and so far not numerous. As, after such a treatment, an urgent reason to operate exists in only a small number of cases, the operative risks weigh heavy compared with the chances of relapse.

In the period following discharge from the sanatorium, not one of the types of cavity scars showed a particular tendency to relapse. So far no relapses have occurred among the cases of "open cavity healing". The processes that had been far advanced or had contained multiple cavities at the beginning of the preceding sanatorium period, showed a greater tendency to relapse than the other processes. The duration of chemotherapy had an evident influence on the frequency and severity of relapsing. Up to now there have been no relapse cases with changes of the X-ray picture and at the same time positive sputum among the patients who had been treated for at least twelve months. Those who had been long treated for tuberculosis in preceding years, now also proved to possess a higher relapse rate than the other cases.

A particularly high proportion of relapses was observed after a short chemotherapeutic treatment, among patients who had long been ill before with a far advanced process.

In addition, some orienting investigations showed the probability that the group of relapse cases contained a relatively great number of patients with an asthmatic constitution. As far as could be deduced from the patients' past histories and the data of their pulmonary functions, this number was at least 36 %, while the total number of asthmatics among the patients of this investigation was estimated to range between 10 and 20 %. The relapse rate also proved to be related with the degree to which the ventilatory capacity per second was reduced. We were however unable to decide whether the presence of these signs and symptoms of an asthmatic constitution or the often extensive residues of the tuberculous process were the cause of the relapse.

LIJST VAN AANGEHAALDE LITERATUUR

- AKKERMAN, H. P.: (1957) De prognose van de open longtuberculose. Diss. Groningen.
- ALTMANN, V. en DIAZ, R. M.: (1958) *Amer. Rev. Tuberc.* 77, 221 – Cystic cavities in pulmonary tuberculosis treated with isoniazid.
- AMERICAN TRUDEAU SOCIETY: (1950) *Amer. Rev. Tuberc.* 61, 760 – Classification of pulmonary tuberculosis.
- AUERBACH, O.; KATZ, H. L. en SMALL, M. J.: (1953) *Amer. Rev. Tuberc.* 67, 173 – The effect of streptomycintherapy on the bronchocavitary junction and its relation to cavity healing.
- AUERBACH, O.: (1955) *Amer. Rev. Tuberc.* 71, 165 – Pulmonary tuberculosis after the prolonged use of chemotherapy.
- AUERBACH, O. en SMALL, M. J.: (1957) *Amer. Rev. Tuberc.* 75, 242 – The syndrome of persistent cavitation and noninfectious sputum during chemotherapy and its relation to the open healing of cavities.
- AUERSBACH, K.: (1959) *Beitr. Klin. Tuberk.* 121, 338 – Über den Zeitpunkt des operativen Eingriffs bei der kavernösen Lungentuberculose.
- BARIÉTY, M.; DELARUE, J. en PAILLAS, J.: (1953) 11e Congrès National de la Tuberculose, 97 (Masson, Parijs) – Les tuberculomes du poumon.
- BREUWCKES, H.: (1950) *N. T. v. G.* 94, 3347 – Voorlopige mededeling over het bepalen van de gevoeligheid van tuberkelbacteriën tegen streptomycine.
- BEKKER, J. M.: (1949) *Tijdschr. Med. Analysten* 4, 580 – Over het kweken van tuberkelbacteriën.
- BELL, J. C.; RIEMENSNIJDER, D. K. en MITCHELL, R. S.: (1957) *Amer. Rev. Tuberc.* 76, 152 – Effect of certain aromatic amines on serum isoniazid concentrations in tuberculous patients.
- BERG, G.: (1957) *Beitr. Klin. Tuberk.* 117, 196 – Ergebnisse der Langzeitbehandlung mit Isoniazid.
- BERG, G.: (1958a) *Beitr. Klin. Tuberk.* 119, 241 – Klinik der Tuberculose und die Sensibilität tuberkulöser Keime.
- BERG, G.: (1958b) *Beitr. Klin. Tuberk.* 119, 367 – Die Problematik der Kombinations-therapie bei der Lungentuberculose.
- BERGHAUSER PONT, J. A. W.: (1951) *N. T. v. G.* 95, 3285 – Resistentie bij PAS.
- BERNARD, E.; KREIS, B. en LOTTE, A.: (1949) *Presse Méd.* 57, 965 – La streptomycino-résistance selon les formes de la tuberculose et son incidence sur la conduite du traitement.
- BERNARD, E. en CARRAUD, J.: (1953a) *Rev. de la Tuberc.* 17, 1021 – Variétés d'aspect et conditions d'apparition d'images bulleuses au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par les antibiotiques.
- BERNARD, E.; RIST, N. en KREIS, B.: (1953b) 11e Congrès National de la Tuberculose, 1 (Masson, Parijs) – Etude expérimentale de l'action sur le bacille de Koch des médications antibacillaires associées.
- BERNARD, E.; KREIS, B.; LOTTE, A.; LOUBRY, P.; COBY, J.: (1954a) *Rev. de la Tuberc.* 18, 149 – Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire par streptomycine, PAS et isoniazide appliquées en association pendant trois mois.
- BERNARD, E.; RENAULT, P.; CHRÉTIEN, J.; DUBOIS, Y. en SELVARADJA: (1954b) *Rev. de la Tuberc.* 18, 508 – Fermeture de cavités tuberculeuses sous l'influence des médications antibiotiques.
- BERNARD, E.; KREIS, B. en LE JOUBIOUX, E.: (1955) *Rev. de la Tuberc.* 19, 1113 – Sur les bacilles tuberculeux de faible virulence, isolés après traitement par l'isoniazide.

- BERNARD, E.; KREIS, B. en LE JOUBIOUX, E.: (1957) *Rev. de la Tuberc.* 21, 429 – Evolution clinique de 31 cas de tuberculose cavitaire avec bacilles isoniazido-résistants de faible virulence expérimentale.
- BERNARD, E.; JARNIOU, A. P.; ISRAËL, L.; ENJALBERT, M. en FABRE, C.: (1959a) *Rev. de la Tuberc.* 23, 22 – Résultats comparés de l'isoniazide utilisé à doses différentes.
- BERNARD, E.; PIERON, R.; FABRE, C. en PRETET, S.: (1959b) *Bull. Un. int. Tuberc.* 24, 615 – Les rechutes après chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte.
- BERNOU, A. en TRICOIRE, J.: (1949) *Rev. de la Tuberc.* 13, 778 – Le pronostic des cicatrices cavitaires d'après leur aspect radiologique.
- BERNOU, A.: (1953) *Rev. de la Tuberc.* 17, 1055 – Les cavernes dites bulleuses.
- BERNOU, A. en TRICOIRE, J.: (1954) *Rev. de la Tuberc.* 18, 1173 – Contribution à l'étude de l'influence des cures prolongées d'antibiotiques associés à l'INH sur les cicatrices des cavernes.
- BIEHL, J. P. en NIMITZ, H. J.: (1954) *Amer. Rev. Tuberc.* 70, 430 – Studies on the use of a high dose of isoniazid.
- BRONKHORST, W.: (1928) *Versl. Tuberc. Studie Comm.* 2 – Nieuwe opvattingen over de genezing van de versche cavernen.
- BRONKHORST, W. en KRAAN, J. K.: (1949) *N. T. v. G.* 93, 1299 – De clinische betekenis van de bacillendichtheid in tuberculeus sputum.
- BRONKHORST, W.: (1950) *Digesta antibiotica*, 77 – Algemene beschouwingen over de nieuwe chemotherapie bij tuberculose.
- BROUET, G.; HERTZOG, P. en CHRÉTIEN, J.: (1954) *Rev. de la Tuberc.* 18, 337 – Etude anatomique de cinq cas de cavernes tuberculeuses cicatricielles après traitements antibiotiques.
- CANETTI, G.: (1954) *Bull. Un. int. Tuberc.* 24, 148 – Les modifications anatomiques et bactériologiques au niveau des lésions tuberculeuses sous l'influence des antibiotiques et de la chimiothérapie.
- CANETTI, G.: (1955) *Bull. Un. int. Tuberc.* 25, 149 – Some inaccuracies in the currently employed methods of the determination of isoniazid resistance of tubercle bacilli.
- CANETTI, G.: (1958a) *Beitr. Klin. Tuberk.* 121, 23 – Der Wandel der Tuberkulose aus allgemein pathologischer Sicht.
- CANETTI, G. en GROSSET, J.: (1958b) *Rev. de la Tuberc.* 22, 778 – l'Influence du taux maximum de l'INH libre du sérum sur la structure des souches isoniazido-résistantes apparaissant au cours de l'INH-thérapie.
- CANETTI, G.: (1959) *Ann. Inst. Pasteur* 97, 53 – Modifications des populations des foyers tuberculeux au cours de la chimiothérapie antibacillaire.
- CHÈNEBAULT, J.: (1954) *Rev. de la Tuberc.* 18, 189 – Etude anatomo-radiologique des cavernes pulmonaires tuberculeuses detergées et distendues, de type bulleux.
- COATES, E. O. jr.; MEADE, G. M.; STEENKEN, W. jr.; WOLINSKY, E. en BRINKMAN, G. L.: (1953) *New Engl. J. Med.* 248, 1081 – The clinical significance of the emergence of drug-resistant organisms during the therapy of chronic pulmonary tuberculosis with hydrazides of isonicotinic acid.
- COHEN, A. C.: (1957) *Trans. 16th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.* 32 – Fate of patients with „open-negative” lesions on continuous chemotherapy.
- COHEN, R.: (1957) *Rev. de la Tuberc.* 21, 791 – Etude des poussées radiologiques au cours de la chimiothérapie.
- COLLARD, P.; ANDERSON, K.; KING, M. B.; CHALMERS, D. G. en KNOX, R.: (1953) *Lancet* 2, 155 – Bacteriologic control of therapeutic trials in pulmonary tuberculosis.
- CONSOLIDATED TABLES: (1956) *Trans. 15th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.*, 437.

- CORYLLOS, P. N.: (1936) *Amer. Rev. Tuberc.* 33, 639 – Mechanics and biology of cavities.
- CROFTON, J.: (1957) *Bull. Un. int. Tuberc.* 27, 212 – in symposion: La signification clinique des mesures de résistance bactérienne.
- CROFTON, J.: (1958) *Beitr. Klin. Tuberk.* 119, 228 – Die klinische Bedeutung der Resistenz gegen Tuberkulostatica bei der Lungentuberkulose.
- DADDI, G. en PANA, C.: (1954) *Verslagen 13e Conf. Union intern. contre la Tuberc.*, Madrid, 230.
- DENST, J.: (1953) *Amer. Rev. Tuberc.* 68, 144 – The surgical pathology of isoniazid-treated pulmonary tuberculosis.
- DESBORDES, J. en BORY, J.: (1952) in: J. PARAF en J. FOUQUET: *Traitement de la tuberculose par l'acide para-amino-salicylique* – Masson, Paris.
- DEUSCHLE, K.; ORMOND, L.; ELMENDORF, D.; MUSCHENHEIM, C. en MACDERMOTT, W.: (1954) *Amer. Rev. Tuberc.* 70, 228 – The course of pulmonary tuberculosis during longterm singledrug (isoniazid) therapy.
- DISSMANN, E.: (1959) *Bull. Un. int. Tuberc.* 24, 692 – Types de récédive et résultats bactériologiques après traitement tuberculostatique de la tuberculose pulmonaire.
- DOUMA, J.: (1953) *N. T. v. G.* 97, 322 – Resistentiebepalingen in de kliniek.
- DOUMA, J. en MULDER, R. J.: (1956) *N. T. v. G.* 100, 2053 – Nieuwe chemotherapeutica bij longtuberculose.
- DYE, W. E. en TUCKER, W. B.: (1956) *Trans. 15th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.*, 32 – The emergence of bacterial resistance during the chemotherapy of pulmonary tuberculosis.
- VAN DIJK, B. en KRAAN, J. K.: (1960) *Beitr. Klin. Tuberk.* 122, 71 – Die Behandlung der Lungentuberkulose mit Pyrazinamid.
- EDENS, J. D.: (1958) *Proc. Tuberc. Res. Council.* 45, 57 – The problem of relapse in pulmonary tuberculosis.
- VAN ERPECUM, C. P.: (1956) *Nonspecific pneumonia and bronchitis in pulmonary tuberculosis.* Diss. Zürich.
- VAN ERPECUM, C. P. en VAN GEUNS, H. A.: (1957) *N. T. v. G.* 101, 1377 – Niet-tuberculeuze bronchitides bij longtuberculose.
- FAVEZ, G.; BOSSY, A.; DITTRICH, G.; EDDE, E. en LOCKHART, A.: (1952) *Acta Tuberc. Scand.* 27, 190 – Technique, results and indications for the treatment of pulmonary tuberculosis by short intravenous transfusions of PAS.
- FOX, W. en SUTHERLAND, A.: (1955) *Thorax* 10, 85 – The clinical significance of positive cultures and of isoniazid-resistant tubercle bacilli during the treatment of pulmonary tuberculosis.
- FREERKSEN, E.: (1958) *Beitr. Klin. Tuberk.* 119, 236 – Die klinische Bedeutung der Chemoresistenz für das Versagen der Therapie bei der Tuberculose.
- FRUHLINGER, B. en BALA, J.: (1953) *Amer. Rev. Tuberc.* 68, 42 – Para-aminosalicylic acid in sputum.
- GALY, P.; BÉRARD, M.; ARRIBÉHAUTE, P.; TOURAINE, R. G. en DE SAINT-FLORENT: (1953) *Rev. de la Tuberc.* 17, 1037 – Cavernes bulleuses, documentation anatomo-clinique.
- GERNEZ-RIEUX, C. en TACQUET, A.: (1953) *Bull. Un. int. Tuberc.* 23, 383 – Contribution à l'étude expérimentale des associations de substances antituberculeuses.
- GERNEZ-RIEUX, C.; GERVOIS, M.; BEERENS, H. en FOURNIER, P.: (1954) *Rev. de la Tuberc.* 18, 1 – Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse par l'association streptomycine, isoniazide et PAS administré pendant au moins six mois.

- GERNEZ-RIEUX, C.; WAREMBOURG, H.; FOURNIER, P. en VOISIN, C.: (1958) *Rev. de la Tuberc.* 22, 681 – Le risque de rechutes dans les tuberculoses minimales traitées par les substances antibacillaires.
- HARMSEN, A. E.: (1950) – *Tuberculoma pulmonis*. Diss. Utrecht.
- TEN HAVE, H.: (1958) *Klinische aspecten van de ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann*. Diss. Groningen.
- HEDVALL, E.: (1955) *Dis. Chest* 28, 391 – The influence of chemo-antibiotic treatment on tubercle bacilli (culture properties and guinea pig pathogenicity).
- HEKKING, A. M. W.: (1953) *N. T. v. G.* 97, 2494 – Clinische ervaringen met isonicotinezuurhydrazide.
- HUGHES, H. B.; SCHMIDT, L. H. en BIEHL, J. P.: (1955) *Trans. 14th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.*, 217 – The metabolism of isoniazid: its implications in therapeutic use.
- HUISKEN, D. P.: (1957) *N. T. v. G.* 101, 1420 – Prognose van de herstelde tuberculose-patiënt.
- ISRAËLS, A. A.: (1952) *Asthma bronchiale, etterige (bacteriële) bronchitis en het endocriene systeem*. Diss. Groningen.
- JACOB, P.; CHAUVÉAU, J.; CARTIER, R. en VIVERET, J.: (1953) *Rev. de la tuberc.* 17, 515 – Apparition de bulles géantes et régressives au cours du nettoyage par les antibiotiques et en particulier par l'INH.
- JENSEN, K. A.; KJÆR, I.; TÖRNING, K. en HAARHÖJ, J.: (1954) *Acta Tuberc. Scand.* 29, 95 – Chemotherapy in tuberculosis.
- JOINER, C. L.; MAC LEAN, K. S.; PRITCHARD, E. K.; ANDERSON, K.; COLLARD, P.; KING, M. B. en KNOX, R.: (1952) *Lancet* 2, 843 – Isoniazid in pulmonary tuberculosis.
- JOINER, C. L.; MAC LEAN, K. S.; CARROLL, J. D.; MARSH, K.; COLLARD, P. en KNOX, R.: (1954) *Lancet* 2, 663 – Isoniazid and PAS in chronic pulmonary tuberculosis.
- KALT, R. C.; RUSSCHEN, M. en ZALMANN, J. H.: (1955) – Onderzoek naar recidief bij tuberculose. (Publikatie van de stichting Nederlandsche Sanatorium Verzekering).
- KOCH-WESER, D.; BARCLAY, W. R. en EBERT, R. H.: (1955) *Amer. Rev. Tuberc.* 71, 556 – The influence of isoniazid and streptomycin on acid-fastness, tetrazolium reduction, growth and survival of tubercle bacilli.
- KREUKNIET, J.: (1959) *Longtuberculose en de asthmatische constitutie*. Diss. Groningen.
- LAROS, C. D.: (1956) *De prognose van de pneumonectomie-patiënt*. Diss. Groningen.
- LEVY, D.; HAAPANEN, J.; RUSSELL, W. F. jr. en MIDDLEBROOK, G.: (1960) *Amer. Rev. Tuberc.* 81, 102 – Effect of pyridoxine on concentrations of active isoniazid in serum.
- LIVINGS, D. G.: (1956) *Trans. 15th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.*, 20 – Results of original course of chemotherapy for pulmonary tuberculosis.
- LIVINGS, D. G.: (1957) *Trans. 16th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.*, 17 – Fate of „open negative” and „open positive” cases persisting after 8 months of chemotherapy.
- LIVINGS, D. G.: (1958) *Trans. 17th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.*, 19 – Results of original course of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, general regimens (INH-PAS, INH-Sm daily, INH-Sm daily-PAS).
- LIVINGS, D. G.: (1959) *Trans. 18th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.*, 18 – Results of original course of chemotherapy for tuberculosis.
- LOTTE, A. en POUSSIER, J.: (1953) *Rev. de la Tuberc.* 17, 1 – Traitement de 414 tuberculeux pulmonaires par l'INH.
- LÖWENBERG, A.: (1959) *Causes of coughing in a Groningen general practice*. Diss. Groningen.

- MACCORMICK, G.; KATZ, S.; CHAMBERS, J.; GIMBLE, A.; LEONARD, J.; SCHMIDT, W. en SHEA, J.: (1955) Trans. 14th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm., 332. The use of large doses of salizid in pulmonary tuberculosis.
- MACDERMOTT, W.: (1957) Bull. Un. int. Tuberc. 27, 212 – in: La signification clinique des mesures de résistance bactérienne.
- MACDERMOTT, W.: (1958) Yale J. Biol. Med. 30, 257 – Microbial persistence.
- MACKANESS, G. B. en SMITH, N.: (1953) Amer. Rev. Tuberc. 67, 322 – The bactericidal action of isoniazid, streptomycin and terramycin on extracellular and intracellular tubercle bacilli.
- MAC LEAN, R. L.: (1958) Trans. 17th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm., 24 – in discussie.
- MANTHEY, R. W.; ROTH, L. J.; BARCLAY, W. R. en EBERT, R. H.: (1953) Trans. 12th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm., 245 – The distribution of C¹⁴-labeled isoniazid in tissues and body fluids of tuberculous patients and guinea pigs.
- MATTÉI, C.: (1959) Rev. de la Tuberc. 23, 501 – Rythmes des éliminations bacillaires dans les crachats révélés par la numération des bacilles et réactions focales au cours du traitement par streptomycine de la tuberculose pulmonaire.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: (1952) Brit. Med. J. 2, 735 – The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: (1953a) Brit. Med. J. 1, 521 – Isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: (1953b) Brit. Med. J. 2, 1005 – Isoniazid in combination with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: (1953c) Lancet 2, 213 – Determination of sensitivity of tubercle bacilli to isoniazid, streptomycin and PAS.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: (1955) Brit. Med. J. 1, 435 – Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis.
- MEISSNER, G.: (1956a) Fortschr. Tuberk. Forsch. 17, 52 – Isoniazid-resistente Tuberkelbakterien.
- MEISSNER, G. en KRACHT, J.: (1956b) Beitr. Klin. Tuberk. 116, 144 – Untersuchungen an Lungenresektionspräparaten I.
- MEISSNER, G.: (1956/57) Jahresbericht des Tuberkulose-Forschungsinstituts Borstel, 510 – Eigenschaften der unter INH-Behandlung der Patienten selektionierten Tuberkelbakterien.
- MEISSNER, G.: (1958) Beitr. Klin. Tuberk. 119, 371 – Bakteriologische Ergebnisse bei Monotherapie mit INH und Kombinationstherapie mit INH + Sm.
- MIDDLEBROOK, G.: (1952) Amer. Rev. Tuberc. 65, 765 – Sterilization of tubercle bacilli by INH and the incidence of variants resistant to the drug.
- MIDDLEBROOK, G.; COHN, M. L. en SCHAEFER, W. B.: (1954) Amer. Rev. Tuberc. 70, 852 – Studies on isoniazid and tubercle bacilli. III. The isolation, drug-susceptibility and catalase-testing of tubercle bacilli from isoniazid-treated patients.
- MIDDLEBROOK, G.: (1955) zie WIER e.a. (1955), in discussie.
- MITCHELL, R. S.: (1953a) Amer. Rev. Tuberc. 67, 401 – Late results of modified bed rest in active uncomplicated minimal pulmonary tuberculosis.
- MITCHELL, R. S.: (1953b) Amer. Rev. Tuberc. 68, 863 – Röntgenographic spreads of pulmonary tuberculosis occurring during sanatorium residence before the use of prolonged chemotherapy.
- MITCHELL, R. S. en STEENKEN, W. jr.: (1957) Amer. Rev. Tuberc. 75, 346 – Streptomycin and isoniazid resistance.

- MOUNT, F. W. en FEREBEE, S. H.: (1954) *Amer. Rev. Tuberc.* 70, 521 – Report on thirty-two-week observations on combinations of isoniazid, streptomycin and para-aminosalicylic acid.
- MULDER, R. J.: (1957) *Proc. Tuberc. Res. Counc.* 44, 51 – The clinical significance of the loss of virulence of isoniazid-resistant tubercle bacilli.
- MULDER-DE JONG, M. T.: (1960) Over de tuberkelbacteriën in gerececeerde longdelen. Diss. Groningen.
- MUNTINGHE, O. G.: (1959) Tuberculomen en haarden van inter-alveolaire tuberculose. Diss. Amsterdam.
- NAUTA, Z.: (1946) Spontane caverneverdwijning. Diss. Amsterdam.
- DAS NEVES ALMEIDA, F. en LOPES DAVID, H.: (1958) *Acta Tuberc. Scand.* 36, 199 – Simultaneous administration of pyridoxine and INH.
- OESTREICHER, R.; DRESSLER, S. H. en MIDDLEBROOK, G.: (1954) *Amer. Rev. Tuberc.* 70, 504 – Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid.
- OESTREICHER, R.; DRESSLER, S. H.; RUSSELL, W. F. jr; GROW, J. B. en MIDDLEBROOK, G.: (1955) *Amer. Rev. Tuberc.* 71, 390 – Observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant mutants of tubercle bacilli for tuberculous patients.
- OOSTERBAAN, Y. N.: (1949) *N. T. v. G.* 93, 1308 – Het voorkomen van bij kweken positief blijvend sputum bij longtuberculose.
- OOSTINGH, R.: (1958) Isolaatvorming en confessie in verband met de genetische bevolkingsstructuur. Diss. Groningen.
- ORIE, N. G. M.: (1957) *Proc. Tuberc. Res. Counc.* 44, 5 – Pulmonary tuberculosis and asthmatic bronchitis.
- PAGEL, W. en SIMMONDS, F. A. H.: (1955) *Tubercle* 36, 2 – Chemotherapy and cavity wall.
- PANA, (1953) zie NUTI, M.: (1953) *Bronches* 3, 113 – INH dans la tuberculose bronchique asthmatiforme et dans les bronchites non-tuberculeuses.
- PUECH, P.; HARDE, J.; ACKERMANN, C. en SIMONIN, J. L.: (1959) *Rev. de la Tuberc.* 23, 685 – Devenir de 306 cavernes tuberculeuses traitées par la chimiothérapie.
- RALEIGH, J. W.: (1957) *Trans. 16th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm.* 23 – The late results of prolonged combined chemotherapy for pulmonary tuberculosis.
- RENAULT, P. en BERNARD, E.: (1957) *Rev. de la Tuberc.* 21, 893 – Les guérisons locales dans les cavernes restées ouvertes après chimiothérapie prolongée.
- RIST, N.: (1953) *Bull. Un. int. Tuberc.* 23, 417 – Sur l'application à la clinique des expériences de laboratoire concernant les associations d'agents antituberculeux.
- RIST, N.; LIBERMANN, C.; GRUMBACH, F. en LEVADITI, J. C.: (1955) *Rev. de la Tuberc.* 19, 659 – Sur le pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux isoniazido-résistants.
- RIST, N.: (1957) *Bull. Un. int. Tuberc.* 27, 212 – in symposion: La signification clinique des mesures de résistance bactérienne.
- ROSS, J. D. en KAY, D. T.: (1956) *Thorax* 11, 1 – A review of 138 cases of closure of tuberculous lung cavities under chemotherapy.
- ROSS, J. D.: (1959) *Bull. Un. int. Tuberc.* 29, 710 – Relapse during and after treatment of pulmonary tuberculosis.
- RUSSCHEN, M.: (1954) Verslagen van de stichting Nederlandse Sanatorium Verzekering.
- RUSSCHEN, M.: (1958) Verslagen van de stichting Nederlandse Sanatorium Verzekering.
- RUSSELL, W. F. jr.; DRESSLER S. H.; MIDDLEBROOK G. en DENST, J.: (1956) *Amer. Rev. Tuberc.* 73, 944 – Healing of the open cavity in pulmonary tuberculosis under chemotherapy.
- SCHAEFER, W. B.: (1954) *Amer. Rev. Tuberc.* 69, 125 – The effect of isoniazid on growing and resting tubercle bacilli.
- SCHERRER, M.: (1956) *Bibl. Tuberc. (Basel)* 11, 83 – Die Lungentuberkulose funktionell gesehen.

- SCHMIEDEL, A.: (1958) Beitr. Klin. Tuberk. 119, 206 – Die hochgradige Isoniazid-Inaktivierung im Körper, ihre Häufigkeit, ihr Wesen und klinische Bedeutung.
- SIRKS, J. L.: (1955) Versl. Tuberc. Studie-Comm. 39, 1 – De werking van combinaties van INH met PAS en streptomycine op tuberkelbacteriën.
- SLUITER, H. J.: (1955) Cor pulmonale. Diss. Groningen.
- SNIJDER, J.: (1953) Het longtuberculoom. Diss. Utrecht.
- STEGEHOEK, C. I.: (1954) De behandeling van caverneuze longtuberculose. Diss. Utrecht.
- STONEBRINK, B.: (1957) Proc. Tuberc. Res. Counc. 44, 67 – Tubercle bacilli and pyruvic acid.
- STRAND GAARD, E.: (1955) Acta Tuberc. Scand. 31, 337 – Evaluation of bacteriologic findings during chemotherapy of pulmonary tuberculosis.
- SYMPOSIUM OF THE DEBORAH SANATORIUM: (1959) Amer. Rev. Tuberc. 80, suppl. 47 – Relapse of tuberculous lesions.
- TAMMELING, G. J.: (1958) Het residuaalvolume en de functionele residuaal capaciteit. Diss. Groningen.
- TAMMELING, G. J.: (Nog te publiceren) – Standards for lung volumes and ventilatory capacity of sanatorium patients.
- TANNER, E.: (1953) Schweiz. Z. Tuberk. 10, 296 – Die klinische Bedeutung der Resistenzbildung der Tuberkelbazillen.
- TOMPSETT, R.: (1954) Amer. Rev. Tuberc. 70, 91 – Quantitative observations on the pattern of emergence of resistance to isoniazid.
- TUCKER, W. B.: (1956) Trans. 15th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm., 39 – Interpretation of data from the cooperative study.
- UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE: (1953) Dis. Chest, 24, 361 – Control study of isoniazid: factors influencing the response of pulmonary tuberculosis to chemotherapy.
- VÉRAN, P.; LUCAS en MOIGNETEAU, C.: (1957) Rev. de la Tuberc. 21, 39 – L'avenir de cent tuberculoses cavitaires déclarées guéries par la seule antibiothérapie prolongée.
- VETERANS ADMINISTRATION: (1958) Protocols for the chemotherapy of tuberculosis. Washington.
- VOS, H.: (1947) Longtuberculose bij den volwassene.
- VOS, H.: (1955) N. T. v. G. 99, 1209 – De invloed van combinaties van tuberculostatica op het ontstaan van resistentie bij de behandeling van tuberculose.
- DE VRIES, K.: (1958) Een onderzoek naar de asthmatische aard der borstklachten van de arbeiders in de steenkolenmijnen. Diss. Groningen.
- WAYNE, L. G. en SALKIN, D.: (1956) Amer. Rev. Tuberc. 74, 376 – The bacteriology of resected tuberculous pulmonary lesions.
- WESTERGREN, A.: (1958) Beitr. Klin. Tuberk. 119, 375 – in discussie bij: Die Problematik der Kombinationstherapie bei der Lungentuberkulose.
- WIER, J. A.; STOREY, P. B.; WALRATH, P.; WEISER, O. en TEMPEL, C. W.: (1955) Trans. 14th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm. 255 – The incidence of smear-positive-culturally negative sputum in patients with pulmonary tuberculosis.
- WILLEMSE, F. M. H.: (1953) – Morphologisch onderzoek van het tuberculoma pulmonis. Diss. Utrecht.
- WILLIAMSON, J.: (1959) Bull. Un. int. Tuberc. 24, 806 – Relapse in tuberculosis.
- WOROBEC, T.: (1959) Trans. 18th Conf. Chemoth. Tuberc. Vet. Adm. 173 – A long-term followup of 32 N.P.-T.B. patients with the „open-negative” syndrome on indefinitely prolonged chemotherapy.
- ZWART VOORSPUY, A. J. en NASS, C. A. G.: (1953) Ant. van Leeuwenhoek 19, 225 – The combined action of PAS and streptomycine with INH in vitro.

AFBEELDINGEN

Afb. 1 t/m. 4. ♂ geb. 1910, ziek sinds 1946. Begin 1952 in ernstige toestand; in beide bovenkwabben een zeer grote caverne. Behandeld volgens kuur A van apr. 1952 tot apr. 1953. Sputum negatief sinds dec. 1952. De rechter caverne blijkt sept. 1952 veranderd in een bulla, de linker jan. 1953 in een sclereuze cyste. Deze Sc toont verder een wisselend beeld (zie blz. 175), de Bu is bij vertrek (apr. 1954) belangrijk verkleind. Oct. 1959: goede toestand, sputum altijd negatief, de rechter holte verdwenen, de linker variërend van uiterlijk.

Afb. 1 – apr. 1952 – de caverne in de rechter bovenkwab.

Afb. 2 – jan. 1953 – de caverne is veranderd in een bulla.



Afb. 3 – dec. 1953 – de holte is verkleind, de wand dikker geworden.

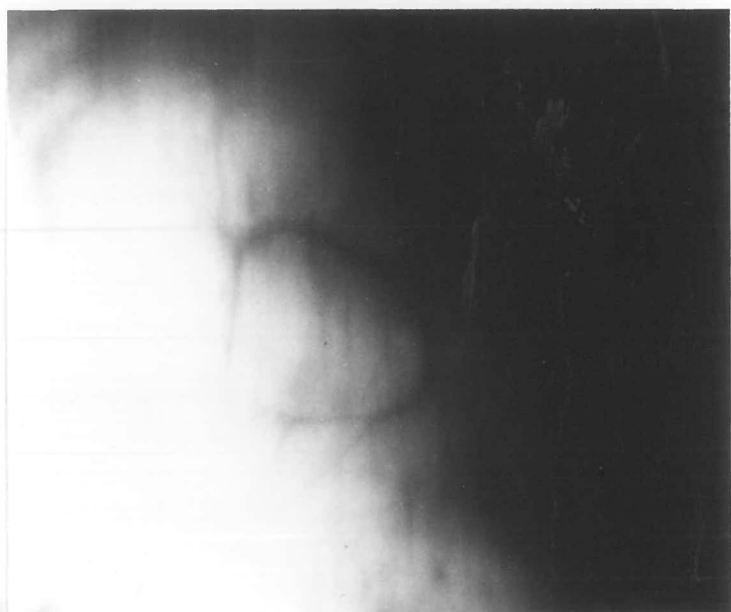
Afb. 4 – apr. 1954 – holte belangrijk kleiner, moeilijk te onderkennen.



Afb. 5 en 6. ♀ geb. 1924, in sept. 1955 opgenomen met een uitgebreid proces, dat in de linker bovenkwab een grote caverne bevat. Behandeling: kuur C van sept. 1955 tot jan. 1957, daarna resectie. Sputum negatief sinds jan. 1956. In het preparaat is de caverne een afgesloten, steriele holte met een stevige gladde wand.

Afb. 5 – sept. 1955 – toestand van de caverne bij opname.

Afb. 6 – jan. 1957 – de caverne is veranderd in een sclereuze cyste.



Afb. 7, 8 en 9. ♂ geb. 1916, in sept. 1955 opgenomen met een zeer grote caverne in de rechter onderkwab. Behandeling kuur D. Sputum tot de resectie microscopisch zwak positief, cultureel echter sinds dec. 1955 negatief. Thoracoplastiek juni 1956, resectie oct. 1956. In het preparaat blijkt de wand van de holte glad met geringe kaasresten.

Afb. 7 – sept. 1955 – toestand van de caverne bij opname.

Afb. 8 – mei 1956 – zwak omlijnende, sterk verkleinde caverne.

Afb. 9 – sept. 1956 – overeenkomstig beeld van de caverne na de thoracoplastiek.



George W. Bush in 2001 - 2009



Afb. 10, 11 en 12. ♀ geb. 1928, in juni 1954 opgenomen met een matig uitgebreid proces, waarbij een grote caverne in de rechter onderkwab. Behandeld volgens kuur D tot oct. 1955. Het sputum is na sept. 1954 nooit weer positief geweest. De caverne blijkt in nov. 1954 veranderd in een groot haardvormig litteken. In jan. 1956 is in dit litteken een ronde opheldering ontstaan. Sputum daarbij zonder mycobacteria of andere micro-organismen. Nadat onder verdere chemotherapie deze opheldering geleidelijk vervaagde, is resectie verricht (geval nr. 55 van tabel XXVII).

Afb. 10 – juni 1954 – toestand van de caverne bij opname.

Afb. 11 – juni 1955 – de caverne is veranderd in een groot haardvormig litteken (op de onderste ribschatuw geprojecteerd).



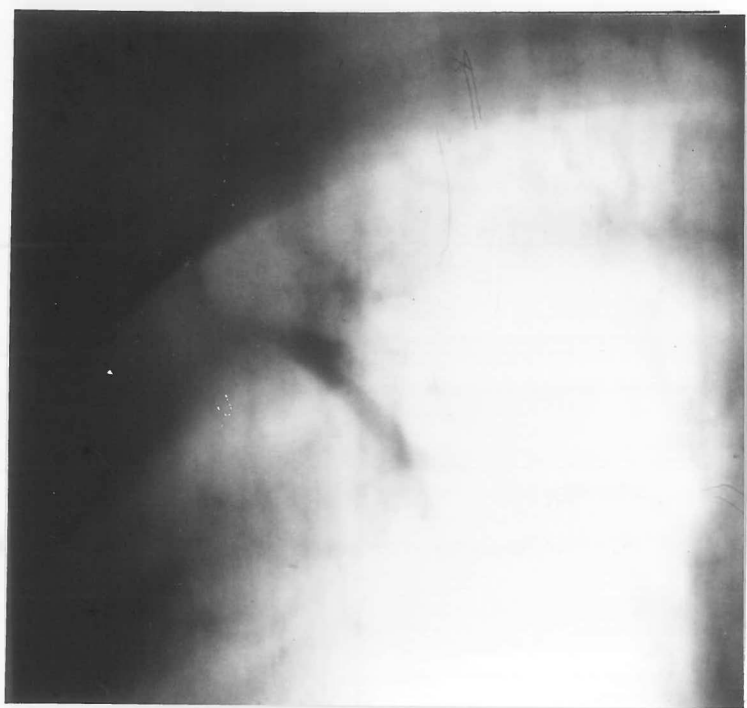
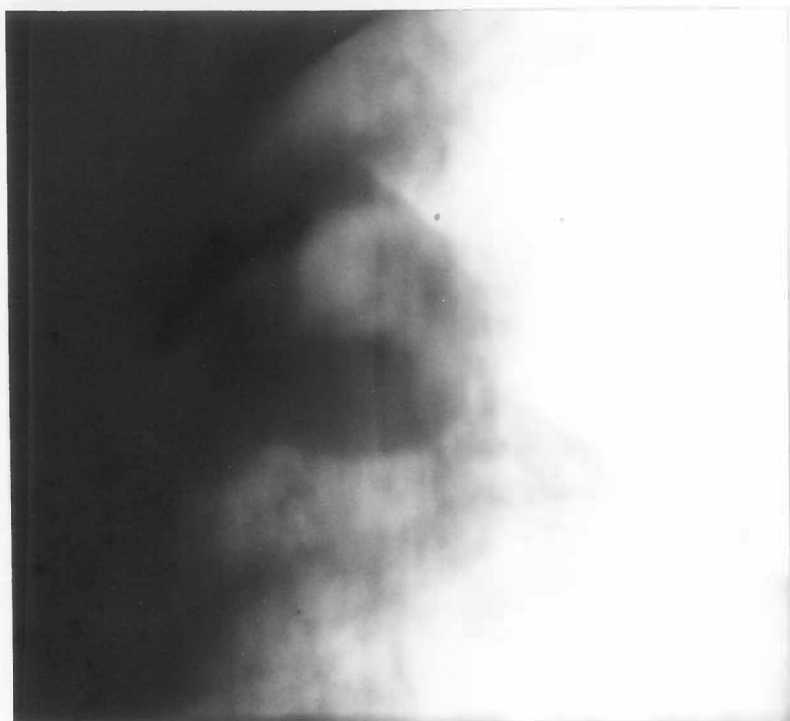
Afb. 12 – jan. 1956 – in het litteken is een holte ontstaan.



Afb. 13 t/m 16. ♂ geb. 1928, opgenomen in mrt. 1952 met een matig grote caverne in beide bovenkwabben. Behandeld volgens kuur A tot dec. 1952, waarbij de caverne verdwenen. Ontslag nov. 1953. In jan. 1958 recidief (nr. 5 van tabel XL). Het kleine haardvormige litteken in de rechter bovenkwab is veranderd in een holtefiguur. Sputum daarbij zonder mycobacteria of andere micro-organismen. Heropname: holte in 1 maand verdwenen. Juni 1958 resectie: volgelopen cavernerest zonder bacteriën.

Afb. 13 – mrt. 1952 – toestand van de rechter caverne bij opname.

Afb. 14 – oct. 1953 – uit de caverne is een klein haardvormig litteken ontstaan.



Afb. 15 – jan. 1958 – het litteken is veranderd in een afgeronde holte.

Afb. 16 – juni 1958 – de holtefiguur is weer overgegaan in een haardvormig litteken.

